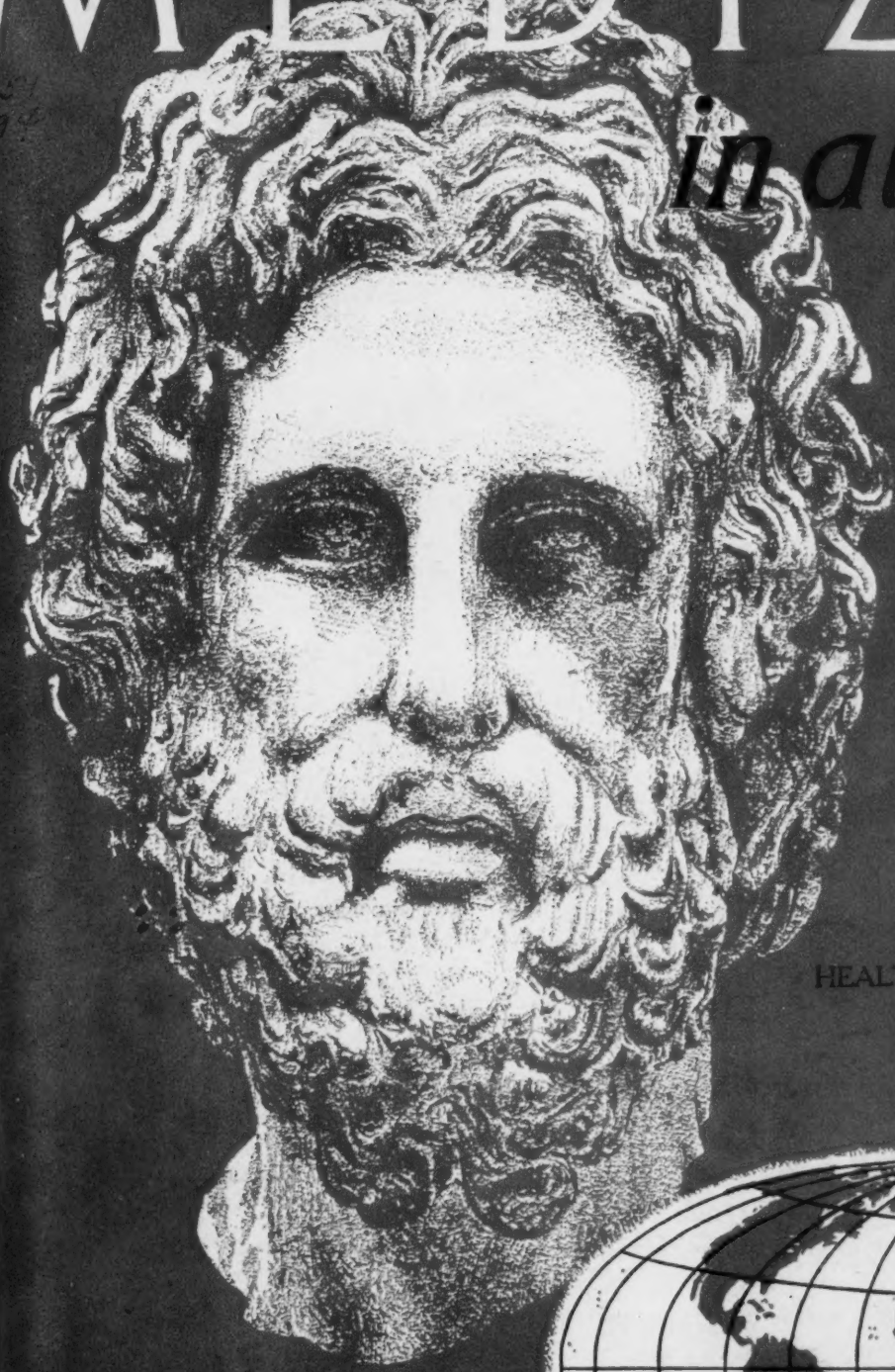
MEDIZIN in aller Welt 1959



AUG 25 1959
HEALTH CENTER LIBRARY

MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

NUMMER 31 MÜNCHEN · DEN 31. JULI 1959 101. JAHRGANG

Rp.
Lederkyn
Tabletten à 0.5g
1 O.P.

S.: 2 Tabletten
am 1. Tag und
danach 1 Tablette
täglich

Lederkyn®

24 Stunden
Sulfonamid-Therapie
mit 1 Tablette

LEDERKYN ist ein neues Sulfonamid, das rasch resorbiert wird und infolge langsamer Ausscheidung therapeutisch wirksame Blutspiegel über lange Zeit gewährleistet.
Die Reduzierung der Dosis auf 1/4 bis 1/8 der bisher üblichen Sulfonamidmengen bringt eine wesentliche Verbesserung und Vereinfachung der Therapie und Verminderung der Nebenwirkungen mit sich.
Handelsformen: Packungen mit 4, 8, 100 und 300 Tabletten zu 0,5 g.

Lederle LEDERLE ARZNEIMITTEL

CYANAMID GMBH. MÜNCHEN 27
CHEMIE GRÜNENTHAL GMBH. STOLBERG/RHLD

CYANAMID

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28
Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, Übersetzung und Verbreitung der veröffentlichten Beiträge vor

MÜNCHEN, 31. JULI 1959 **101. JAHRGANG · HEFT 31**

MEDIZIN IN ALLER WELT

Aus dem Hôpital de la Salpêtrière, Paris XIII. (Consultation du Prof. *P. Castaigne)*

Psychiatrische Bilder bei Thrombosen der Arteria carotis interna

von P. CASTAIGNE, R. ESCOUROLLE, A. DES LAURIERS und H. CRAMER

Zusammenfassung: Die psychischen Störungen im Verlaufe von Thrombosen der Art. carotis interna wurden verschiedentlich beschrieben. Besonders *Fisher* konnte die relative Häufigkeit von Verschlüssen der Karotis bei senilen Dementen betonen.

Hier wird ein Fall von progressiver Demenz mit bilateraler Hirnatrophie bei einem Patienten von 56 Jahren, Träger einer alten Karotisthrombose rechts, mitgeteilt.

Das Vorkommen bilateraler Hirnatrophie bei unilateraler Thrombose der Art. carotis interna wurde von zahlreichen Autoren mitgeteilt. Sie ist eine Folge älterer evolutiver Formen, deren genauer Entstehungsmechanismus nicht überzeugend erklärt worden ist.

Summary: Psychic disturbances during the course of thromboses of arteria carotis interna have several times been described. In particular *Fisher* emphasized the relatively high incidence of occlusions of the art. carotis in cases of senile dementia.

In this article a case of progressive dementia with bilateral cerebral atrophy is described in a 56 year-old patient who had formerly been suffering from thrombosis of art. carotis. The occurrence of bilateral cerebral atrophy in cases of unilateral thrombosis of art. carotis interna has been reported by numerous authors. It is the consequence of former evolutive forms of which the origin has been convincingly clarified.

Résumé: Les troubles psychiques ont été maintes fois signalés au cours de thromboses carotidiennes. En particulier *Fisher* a pu insister sur la fréquence relative des occlusions carotidiennes chez les déments séniles.

Ici est rapporté une observation de démence progressive avec atrophie cérébrale bilatérale chez un sujet de 56 ans, porteur d'une thrombose carotidienne droite ancienne.

La possibilité d'atrophie cérébrale bilatérale au cours de thromboses carotidiennes unilatérales est signalée par de nombreux auteurs. Elle est le fait de formes d'évolution anciennes, sans que son mechanisme exact soit clairement expliqué.

Die mehr und mehr sich einbürgernde zerebrale Angiographie hat die bis vor kurzem unvermutete Häufigkeit der Thrombosen der arteria carotis interna, seien sie einseitig oder manchmal selbst beidseitig, gezeigt. Ihr neurologisches Bild ist klar umrissen. Sie scheinen eine der sehr verbreiteten Ursachen der Hemiplegie des Erwachsenen zu sein und müssen systematisch vermutet werden. Immerhin werden die Häufigkeit atypischer Manifestationen sowie die außerordentliche Latenz mancher Formen von den meisten Autoren unterstrichen. In dieser Hinsicht wurde das rein psychiatrische Bild gewisser Karotisthrombosen verschiedentlich mitgeteilt, und vor allem *Fisher* (7) bestand in jüngster Zeit auf der Häufigkeit unerkannter Thrombosen in der Ätiologie gewisser demenzieller Prozesse.

In den Fällen von **unilateraler Thrombose** der art. carot. int. werden psychiatrische Symptome von zahlreichen Autoren mitgeteilt. Von gewissen berichtet schon *E. Moniz* (12) in seinen ersten Veröffentlichungen. *Johnson* u. *Walker* (10) stellen sie in 15% der Fälle fest. *Paillas* u. *Christophe* (17) beobachten in 11 von 39 Fällen Depressionen, Störungen des Gedächtnisses und der Begriffsbildung.

Von ihrem Initialstadium an kann die Karotisthrombose ein psychiatrisches Bild darbieten. Wir erinnern nur an das konfusionelle Bild mancher Formen mit plötzlichem Beginn und betonen die emotionellen Manifestationen gewisser schleichender Formen. Gewiß stellen diese oft nichts Spezifisches dar und sind nur einer der geläufigen Aspekte der psychischen Störungen bei zerebralen Gefäßerkrankungen. Gleichwohl werden die neurologischen Folgen der Karotisthrombose häufig von einer zunehmenden Abulie, einem Mangel an Energie, einem Hintergrund von Reizbarkeit oder von depressiven Vorstellungen begleitet. *Andrell* (2) teilt pseudoneurasthenische Initialstadien des Leidens mit. Ein Patient von *E. Moniz* bot sogar ein depressives Syndrom mit Suizidversuch. Der Fall von *Schimidzu* (20) verlief drei Jahre lang unter einem depressiven und defizitären Bild mit Gedächtnisverlust, Unreinlichkeit und Logorrhoe, das die Diagnose eines M. Pick stellen ließ.

Später kann das Bild von Herdzeichen beherrscht sein: Aphasien verschiedener Art, jedoch am häufigsten motorische schweren Grades mit geringer Rückbildungstendenz *(Clay* [5]*)*; Zeichen parietaler Lokalisation, anatomisch verifiziert in einem Fall von *Antoni* (3); Zeichen frontaler Lokalisation unter dem Bild der Moria, von *Fisher* mitgeteilt und schon von *E. Moniz* mit Euphorie, mangelnder Einsicht in den eigenen Krankheitszustand, kindischen und maßlosen Lachausbrüchen beschrieben. In anderen Fällen handelt es sich lediglich um Charakterveränderungen und thymische Störungen: Diese Pat. sind un-

geduldig, querulantisch und oft depressiv. In den unauffälligsten Fällen endlich besteht häufig dennoch eine Beeinträchtigung der höheren intellektuellen Funktionen, die sich in Störungen der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses zeigt.

Im Gegensatz zu dem bisherigen scheint ein demenzartiger Verlauf weitaus ungewöhnlicher. Für *Elvidge* u. *Werner* (6) erreicht der Intelligenzverlust niemals die gleiche Bedeutung wie das motorische Defizit. Immerhin erscheinen uns einige Fälle indiskutabel, so diejenigen von *Schimidzu* (20) mit progressiver Demenz und linksseitiger Karotisthrombose, derjenige von *Riechert* (19), der sich unter der Maske einer Involutionsmelancholie entwickelte, der Fall Nr. 2 von *Penzoldt* (18), bei dem die Demenz an eine progressive Paralyse denken ließ.

Die **bilateralen Thrombosen** der art. carotis int. scheinen häufiger Ursache psychiatrischer Symptombilder und demenzartiger Verläufe zu sein. Ihr neurologisches Bild wurde in zahlreichen verstreuten Fällen beschrieben, genauer umrissen an Hand von 11 Fällen von *Fisher* (8) und zum Gegenstand einer vollständigen Untersuchung, an Hand von 5 eigenen und 29 anatomisch verifizierten Fällen der Literatur, von *Alajouanine, Castaigne, L'Hermitte, Cambier* u. *Gauthier* (1) gemacht. Die psychischen Störungen werden von den verschiedenen Autoren häufig zitiert. *Clarke* u. *Harrison* (4) führen unter 69 Beobachtungen bilateraler Karotisobstruktion verschiedener Ätiologie 20 Fälle mit psychischen Störungen an, schweren in 7, leichteren in den übrigen 13 Fällen. Sie manifestieren sich im wesentlichen in Form eines fortschreitenden Intelligenzverlustes mit Euphorie und Anteilslosigkeit, die manchmal an das Bild eines Frontalhirntumors denken oder eine eventuelle präsenile Demenz erwägen lassen. *Fisher* konnte sogar die Häufigkeit demenzieller Bilder, die nichts von der senilen Demenz zu unterscheiden erlaubt, hervorheben. Die Verbindung mit neurologischen Symptomen ließ *Clarke* u. *Harrison* (4) bei ihrem Fall die Diagnose eines *Creutzfeld-Jakob*schen Syndroms erwägen.

Der Fall, den wir mitteilen, bietet ein recht ungewöhnliches Bild einer Demenz bei unilateraler Karotisthrombose. Es handelt sich um ein umfassendes Demenzsyndrom, bei dem einige Symptome auf einen ausgeprägteren Befall des rechten Scheitellappens hinweisen, dessen extreme Atrophie im Mittelpunkt einer beidseitigen Hirnatrophie mit Bevorzugung der rechten Hemisphäre steht.

Pat. D., 56j., Ingenieur im Ruhestand, wird wegen eines depressiven Zustandes bei Demenz, begleitet von einer geringgradigen Hemiparese links, am 20. 1. 1959 in die Salpêtrière aufgenommen.

Die ersten Krankheitserscheinungen wurden in Form eines motorischen Defizits brachial links mit distaler Bevorzugung unter progressiver Ausbildung 1953 beobachtet. Sie fallen zeitlich zusammen mit der Entwicklung eines depressiven Syndroms mit erheblichen Angstzuständen, Schlaflosigkeit und suizidalen Absichten. Die motorische Beeinträchtigung scheint gering geblieben zu sein, da sie nur bei feinen und komplizierten Bewegungen der Extremitäten (Zigarettendrehen) in Erscheinung tritt. — Sie scheint selbst zusammen mit den Angstzuständen einen schnellen Rückgang erlebt zu haben, da D. noch 1954 in der Lage ist, sein Automobil zu lenken.

Immerhin erweist sich diese Episode als der Beginn eines fortschreitenden Intelligenzverfalles, da der Patient Ende 1954 gezwungen ist, seine Arbeit als Ingenieur mit untergeordneten Aufgaben zu vertauschen, die ihm im übrigen nur aus reiner Sympathie belassen werden.

Während der Jahre 1955—1956 bleibt das motorische Defizit weiterhin äußerst unauffällig, wohingegen das intellektuelle Defizit sich vermehrt. Im November 1956 treten erneut depressive Gedanken auf. Sie sind großenteils bedingt durch das Bewußtsein des intellektuellen Defizits und des sozialen und beruflichen Versagens. Wegen der Vergrößerung der Angst, der Empfindung des Unheilbarseins und der Suizidgedanken muß D. jetzt in ein psychiatrisches Krankenhaus stationär aufgenommen werden, in dem er im Juli und im August 1956 und von November 1956 bis Januar 1957 beobachtet wird. Der Rückgang jener Erscheinungen erlaubt die Entlassung, jedoch schreitet der intellektuelle Verfall fort, und im Oktober 1958 muß jede berufliche Tätigkeit aufgegeben werden. Zu diesem Zeitpunkt kommt es zu einer plötzlichen Vermehrung der motorischen Ausfälle, die im Jahre 1953 den Beginn der Erkrankung gekennzeichnet hatten, dann aber so weit zurückgingen, daß sie während der Krankenhausaufenthalte 1957 und 1958 gar nicht mehr festgehalten worden sind. Eines Morgens nach dem Erwachen bemerkt der Patient eine vollständige Bewegungsunfähigkeit der linken oberen Extremität und eine erhebliche Störung des Ganges, der von da an zirkumduzierend ist. Im Januar 1959 verschlimmern sich die reaktionellen Angstzustände, und ihr Hinzutreten zu dem neurologischen Bild, das jedoch zu diesem Zeitpunkt einen gewissen Grad der Rückbildung zeigt, rechtfertigt die Aufnahme des Kranken in die Salpêtrière.

Sonstige frühere Erkrankungen: D. wurde 1945 an einer linken Katarakt operiert. 1950 erlitt er einen Verkehrsunfall, keine Kopfverletzung. Für 1954, nach Auftreten der Krankheitserscheinungen, wird ein Schädeltrauma ohne Bewußtlosigkeit angegeben.

Im übrigen ist anzumerken, daß der Patient 1953 an einer claudicatio intermittens litt und daß man zu diesem Zeitpunkt eine mäßige arterielle Hypertonie feststellte. Es wurde sogar eine lumbale Sympathektomie erwogen, jedoch verschwanden die Beschwerden bald, bevor noch die neurologischen Erscheinungen auftraten.

Klinischer Befund: Bei D.'s Aufnahme haben wir auf den ersten Blick einen linksseitigen Hemiplegiker mit leicht zirkumduzierendem Gang, die linke obere Extremität in leichter Flexionshaltung, vor uns. Bei oberflächlicher Befragung scheint der Allgemeinzustand einen erheblichen dementiellen Verfall mit beträchtlichem sozialem Abstieg anzuzeigen. (Immerhin jedoch ist der Kontakt gut und die Befragung verhältnismäßig leicht.) Erfolgt die Begriffsbildung langsam und sehr unvollkommen, so ist die Urteilsfähigkeit ziemlich gut und die Selbstkritik im groben erhalten. Die Orientierung ist ebenfalls befriedigend. Es bestehen indessen bedeutende Gedächtnislücken, im wesentlichen im Bereich der geläufigen Tatsachen und in der Chronologie der eigenen Erkrankung. Deutliche depressive Tendenzen werden festgestellt; sie treten im Zusammenhang mit dem Bewußtsein der eigenen Krankheit und des beruflichen Versagens auf; Schlaf und Appetit sind jedoch normal.

Bei der neurologischen Untersuchung fällt eine linksseitige Fazialislähmung vom zentralen Typ auf. Das motorische Defizit der linken oberen und unteren Extremitäten ist mäßig. Es besteht indessen in diesem Bereich eine deutliche Hypertonie vom pyramidalen Typ, die die obere Gliedmaße in Flexionshaltung fixiert. Die Sehnenreflexe sind links lebhaft, vor allem an der oberen Extremität. Der Fußsohlenreflex erfolgt beiderseits in Dorsalextension.

Die Oberflächensensibilität ist auf der linken Körperseite in allen Modalitäten verändert; es besteht ein sehr deutliches Auslöschphänomen. Die Tiefensensibilität ist ebenfalls gestört, erkennbar an der Nichtwahrnehmung der Stimmgabelvibrationen und der Unfähigkeit, die vom Untersucher herbeigeführten Stellungen der Extremitätenabschnitte zu erkennen. Es besteht ebenfalls eine erhebliche Astereognosie.

Die Sprachfunktionen sind normal. Ebenfalls bestehen keine Anzeichen für eine ideatorische oder ideomotorische Apraxie. Im Gegensatz dazu ist D. kaum in der Lage, sich selbst anzuziehen. Es gelingt ihm nicht, auf einem Blatt Papier einen Kubus zu zeichnen, eine einfache Landkarte von Frankreich zu entwerfen oder in einen Plan von Paris die bedeutendsten Baudenkmäler einzuzeichnen.

Die Hirnnerven sind, wenn wir von der zentralen Fazialislähmung absehen, normal. Es muß jedoch mitgeteilt werden, daß eine homonyme laterale Hemianopsie links und eine vertikale Blickparese mit Dissoziation der willkürlichen und der emotionellen Reaktion vorhanden sind.

Die weitere somatische Untersuchung bleibt ohne pathologischen Befund. Die peripheren Arterien sind elastisch. Die rechte Karotis scheint schwächer zu pulsieren; dieser Befund ist jedoch nicht konstant. Der Blutdruck beträgt 165/100 mm Hg. Im Augenhintergrund findet man ein deutliches Kreuzungsphänomen.

Die serologischen Reaktionen, der Liquor cerebrospinalis sind normal (44 mg% Albumin, 1 Zelle).

Ergänzende Untersuchungen: Das Elektroenzephalogramm ist durch die geringe Amplitude der Rhythmen gekennzeichnet; geringgradige uncharakteristische Dysrhythmien der rechten Hemisphäre; keine Anzeichen für paroxystische Entladung; keine Herdzeichen. Eine manuelle Kompression der rechten Karotis führte zu Bewußtseinsverlust und myoklonischen Zuckungen; das EEG konnte nicht registriert werden. — Die Luftenzephalographie zeigt eine hochgradige beidseitige Hirnatrophie, eine Erweiterung der gesamten Ventrikel, die im Bereich der Vorderhörner und besonders der „Kreuzwege" der drei Hörner der Seitenventrikel ausgeprägt ist. Die Dilatation überwiegt auf der rechten Seite. Wei-

ter findet sich eine bilaterale Rindenatrophie mit bevorzugtem Befall der rechten Hemisphäre, wo sie besonders stark in der Zentralregion und im Bereich des lobulus paracentralis ist. Die fissura callosomarginalis ist tiefreichend erweitert und stellt ein Luftgebilde dar, das von hinten bis in die präfrontalen Räume reicht, die gleichfalls beträchtlich erweitert sind (Abb. 1 bis 3).

Abb. 1: Luftenzephalographie, Röntgenfrontalaufnahme. Erweiterung der beiden Vorderhörner der Seitenventrikel, besonders rechts. Ausgeprägte Rindenatrophie.

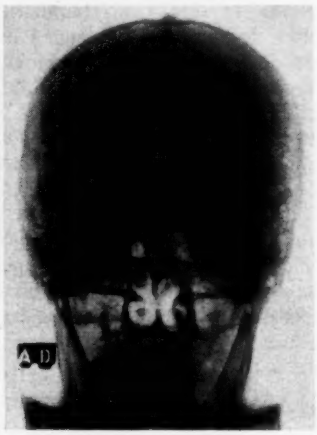


Abb. 2: Luftenzephalographie. Erweiterung der beiden „Kreuzwege", besonders auf der rechten Seite. Rindenatrophie.

Abb. 3: Luftenzephalographie, Seitenaufnahme. Erweiterung der gesamten Seitenventrikel. Frontoparietale Atrophie mit Luftansammlung in der kalloso-marginalen Furche.

Diskussion: Wir konstatieren eine seit sechs Jahren fortschreitende Intelligenzabnahme, verbunden mit einer geringgradigen Hemiparese links bei einem Pat. von 56 Jahren, dessen Gefäßsystem bei flüchtiger Untersuchung relativ intakt erscheint. Man kann die Beteiligung eines Befalls des rechten Scheitellappens in der Verursachung des klinischen Bildes diskutieren. Ihr Ausdruck ist eine geometrische Apraxie bei den Zeichentesten, die bei unserem Patienten gefunden wurde. Hier scheinen aber auch die Angst, die Furcht vor dem Versagen die Fehler vergröbert zu haben.

In Wirklichkeit bestätigen die psychometrischen Untersuchungen jene bevorzugt instrumentelle Beeinträchtigung nicht; ihre Ergebnisse sprechen eher im Sinne eines umfassenden dementiellen Prozesses. *Wechsler-Bellevue*-Skala (französischer Maßstab) I. Q. verbal: 102, Ausführung: 95, total: 98; progressive matrices: 38, der Proband rangiert unterhalb des 50. percentile; *Benton* vermutete Note: 8, erreichte Note: 5. Die perzeptiv-motorischen Teste zeigen einige Anomalien der Modellstrukturation sowie geringe Zeichen konstruktiver Apraxie. Die Zeichnungen werden in kindischer Weise interpretiert.

Das psychometrische Ergebnis ist somit das einer tiefgreifenden Demenz, die die Beurteilung einer apraktischen Komponente schwierig gestaltet. In Gegenwart dieser Demenz mit bilateraler Hirnatrophie haben im wesentlichen die klinischen Zeichen eines rechten Scheitellappensyndroms und die linksseitigen Pyramidenzeichen zu einer Angiographie berechtigt.

Arteriographie rechts: Eine Füllung der art. carotis int. wird, auch bei wiederholter Injektion, völlig vermißt. Dagegen stellt sich das System der art. carotis externa in seiner Ganzheit dar (Abb. 4). Die Kanüle befindet sich in Höhe von C5. Obwohl man kein deutliches Bild einer Thrombose erkennt, ebensowenig wie auch eine Revaskularisation über die art. ophthalmica oder über die art. occipitalis, wird die Diagnose einer rechtsseitigen Karotisthrombose ins Auge gefaßt.

Die Arteriographie der linken Seite bestätigt diese Diagnose, indem sie eine regelrechte Füllung der gesamten art. carotis zeigt sowie nach einer gewissen Latenzzeit den Übergang von Kontrastmittel in das rechte Karotissystem: artt. cerebralis anterior und media über den Umweg der art. communicans ant. (Abb. 5 und 6).

Zusammenfassend stellen wir eine Demenz mit depressiver Beteiligung und Elementen der rechten Scheitellappenreihe mit bilateraler, rechts überwiegender Hirnatrophie durch Thrombose der rechten art. carotis interna fest, deren Verlauf seit 6 Jahren zu verfolgen ist.

Unsere Beobachtung, deren Hauptinteresse darin besteht, die Aufmerksamkeit auf die zahlreichen atypischen Aspekte der Karotisthrombosen und insbesondere deren psychiatrische Manifestationen zu lenken, fordert zu einer Reihe von **Kommentaren** auf:

Abb 4

Abb. 4: Karotisangiographie rechts. Darstellung der A. carotis ext. Völliges Fehlen einer Füllung der A. carotis int.

Abb. 5

Abb. 6

Abb. 5 und 6: Karotisangiographie links. Normale Füllung der linken Art. carotis interna. Verzögerte Füllung der rechten Hemisphäre über die Art. communicans anterior.

1. Die Existenz dementieller Prozesse im Verlauf von Thrombosen der art. carotis interna erscheint außer Zweifel. Wir haben oben einige Mitteilungen erwähnt, die wir in der Literatur fanden. Was die Pathogenese dieser Demenz betrifft, beruft sich *Fisher* (7) auf die Schädigung oder den Ausfall der dominanten Hemisphäre. Diese Ansicht scheint jedoch nicht mehr haltbar, nachdem andere Beobachtungen mitgeteilt worden sind. Unser Fall einer rechtsseitigen Thrombose ist dafür eine Bestätigung. Umgekehrt scheint es, daß die Existenz häufig schwerer Aphasien bei den linken Karotisthrombosen die Beurteilung einer gleichzeitigen Intelligenzabnahme erschwert. Diese erklärt vielleicht den schweren Grad und die geringen Besserungsmöglichkeiten dieser Aphasien.

Bei Befall der untergeordneten Hemisphäre kann man andererseits annehmen, daß apraktische und astereognostische Störungen einen Intelligenzverlust vortäuschen oder überbetonen können wie in unserer Beobachtung.

Endlich zeigen gewisse Frontalsyndrome mit Apragmatismus und Moria, wie die von *Fisher* (7) oder von *Negrin* (13) mitgeteilten, auf einen besonderen Typus von intellektueller Beeinträchtigung hin.

2. Die Feststellungen von *Fisher* über die Häufigkeit des beidseitigen Karotisverschlusses bei gewissen Demenzen geben den Vorstellungen über die vaskuläre Genese der senilen Demenz, wie sie am Ende des vorigen Jahrhunderts besonders von *Alzheimer* unterstützt wurden und später zugunsten abiotrophischer Theorien verlassen worden sind, ein gewisses Interesse zurück. Sie wurden späterhin von verschiedenen Autoren aufgegriffen, und in jüngster Zeit richten *Jones* u. *Nevin* (11), *Nevin* u. *McMenemey* (14) ihre Aufmerksamkeit auf die mögliche Rolle funktioneller Gefäßfaktoren in der Entstehung gewisser dementieller Syndrome, die in ihren Darstellungen unterschieden wurden. Die Bedeutung dieses Faktors zu beurteilen könnte wohl nur eine systematische Verifizierung der beiden Karotissysteme von der Aorta an erlauben.

3. Die Rolle der unilateralen Karotisthrombose in der Genese einer bilateralen Hirnatrophie ist ein anderer recht bemerkenswerter Punkt in unserer Beobachtung. Der gleiche Tatbestand findet sich in gewissen Mitteilungen der letzten Jahre, so bei 3 Kranken von *Paillas* u. *Christophe* (17), in 2 Fällen von *Elvidge* u. *Werner* (6) und in Fall 3 von *Johnson* u. *Walker* (10). *Guillaume* u. *Rogé* (9) haben unter ihren 10 Beobachtungen 4 Fälle mit bilateraler diffuser Ventrikeldilatation und 3 andere Fälle mit unilateraler Bevorzugung. Diese Befunde geben zu denken. Wenn man die extreme Latenz gewisser Karotisthrombosen berücksichtigt, kann man sich mit Recht fragen, ob nicht in zahlreichen Beobachtungen organischer dementieller Prozesse mit bilateraler Hirnatrophie es sich um authentische Fälle von Karotisthrombosen gehandelt haben mag, die allein eine Arteriographie zu erkennen erlauben würde.

Die pathogenetischen Interpretationen dieser Befunde sind bis jetzt uneinheitlich. Immerhin geben die Autoren an, daß die Atrophie nach einem langen chronischen Verlauf mit ausgeprägter Intelligenzabnahme in Erscheinung tritt. Dies ist auch der Fall bei unserem Patienten, dessen Leiden sich seit mindestens 6 Jahren entwickelt hat. Man hat vor allem die Verminderung des Gesamtblutzuflusses zum Gehirn zur Erklärung der diffusen Läsionen herangezogen. Aber diese Vorstellung von *Fisher* ist kritisiert worden. Einerseits hat man ein deutliches Defizit in der Hirndurchblutung bei nichtdementen alten Personen feststellen können. Andererseits haben *Ochs, Sensenbach* u. *Madison* (15) einen normalen Blutdurchfluß bei Fällen von einseitiger Karotisthrombose gefunden. Man kann einwenden, daß diese Methoden nur über die globale Blutversorgung Auskunft geben und nichts über gewisse örtliche Variationen aussagen, die die Störungen bedingen können.

Man hat ebenfalls die Verbindung mit diffusen zerebralen Gefäßschädigungen angeschuldigt. Es erscheint logischer, an ihre Stelle das Versagen des kollateralen Ersatzkreislaufes zu setzen.

Wie dem auch sei, erscheint es bedeutsam, die Möglichkeit psychiatrischer und besonders demenzieller Manifestationen einer Karotisthrombose zu kennen. Diese Gedanken werfen ein neues Licht auf die Interpretation gewisser Demenzzustände mit Hirnatrophie. Wenn man anerkennt, daß diese eine Folge chronischer Verläufe ist, so kann man sich mit Recht fragen, ob die therapeutischen Perspektiven einer chirurgischen Wiederherstellung des Blutkreislaufes nicht ins Auge zu fassen sind.

Schrifttum: 1. Alajouanine, Th., Castaigne, P., L'Hermitte, F., Cambier, J. und Gauthier, J. C.: Les obstructions bilatérales de la carotide interne. Sem. Hôp. Paris, 35 (1959), 26, S. 1149—1160. — 2. Andrell, P. O.: Thrombosis of the Internal carotid artery: a clinical study of 9 cases diagnosed by arteriography. Acta med. Scand. 114 (1943), S. 336. — 3. Antoni: zitiert bei Paillas und Bonnal. — 4. Clarke, E. und Harrison, C.V.: Bilateral carotid artery obstruction. Neurology, 6 (1956), 10, S. 705—715. — 5. Clay, R.: L'aphasie dans les thromboses de la carotide interne gauche et de ses branches. Thèse de Paris, 1955. — 6. Elvidge, A. R. und Werner, A.: Hemiplegia and thrombosis of the internal carotid system. Arch. Neurol. Psychiat., 66 (1951), 6, S. 752—782. — 7. Fisher, M.: Senile dementia: a new explanation of its causation. Canad. Med. Assoc. J., 65 (1951), 1, S. 1—7. — 8. Fisher, M.: Occlusion of the Carotid arteries. Arch. Neurol. Psychiat., 72 (1954), S. 187—204. — 9. Guillaume, J. und Rogé, R.: Les atrophies cérébrales: leur relation avec la thrombose artérielle. Rev. Neurol., 81 (1949), 12, S. 1030—1035. — 10. Johnson, H. C. and Walker, A. E.: The angiographic diagnosis of spontaneous thrombosis of the internal and common carotid arteries. J. Neurosurg., 8 (1951), S. 631—659. — 11. Jones, D. P. u. Nevin, S..: Rapidly progressive cérébral Degeneration (subacute vascular Encephalopathy) with mental disorder, focal Disturbances and Myoclonic Epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 17 (1954), 2, S. 148—159. — 12. Moniz, E., Lima, A. und De Lacerde, R.: Les hémiplégies par thrombose de la carotide interne. Presse méd., 45 (1937), 52, S. 977 bis 980. — 13. Negrin, J.: EEG in thrombosis of the internal carotid in the neck. Eastern association of electroencephalographers, 15.—18. mars 1951 (zitiert nach Clarke u. Harrison). — 14. Nevin, S. und McMenemey, W. H.: A form of subacute encephalopathy of incertain etiology. Proc. roy. Soc. Med., 51 (1958), 7, S. 535—539. — 15. Ochs, L., Sensenbach, W. und Madison, L.: Primary Thrombosis of the internal carotid artery. Report of seven cases with cerebral circulatory and metabolic studies. Amer. J. Med., 17 (1954), 3, S. 374—382. — 16. Paillas, J. und Bonnal, J.: Les thromboses spontanées de la carotide interne et dela carotide primitive. Sem. Hôp. Paris, 30 (1954), 17, S. 1023—1040. — 17. Paillas, J. und Christophe, L.: Les thromboses de la carotide interne et de ses branches. Masson édit. Paris (1955), 108 Seiten. — 18. Penzoldt: Arch. klin. Chir., 28 (1881), S. 80 (zitiert nach Fisher). — 19. Riechert, T.: Die Arteriographie der Hirngefäße bei einseitigem Verschluß der carotis interna. Nervenarzt, 11 (1938), S. 290. — 20. Schimidzu, K.: Beiträge zur Arteriographie des Gehirns — einfache perkutane Methode. Arch. klin. Chir., 188 (1937), S. 295.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. P. Castaigne, Prof. agr.; Dr. med. R. Escourolle, Attaché de Recherches am Institut National d'Hygiène, Paris; Dr. med. A. des Lauriers; Dr. med. H. Cramer, Hôpital de la Salpêtrière, 47 Bd de l'Hôpital, Paris XIIIe, Frankreich.

DK 616.133.3 - 005.6 : 616.89

Aus der Therapeutischen Universitätsklinik (Alexandra-Krankenhaus) Athen (Griechenland) — (Direktor: Prof. Dr. med. *B. Malamos*)

Der diagnostische Wert des Latex-Fixationstestes bei der rheumatischen Arthritis

von G. K. DAIKOS, E. I. KLONTZAS, M. H. ATHANASIADOU

Zusammenfassung: In Seren von 243 Fällen verschiedener Krankheiten wurde der Latex-Körperchen-Agglutinations-Test ausgeführt.

Von 55 rheumatischen Arthritis-Fällen wurde bei 43 (78,2%) derselbe als positiv befunden.

In 188 verschiedenen anderen Krankheiten wurde nur in 8 ein schwach positives Ergebnis verzeichnet (4,2%).

Der Latex-Agglutinations-Test kann als ein schnell durchführbarer, empfindlicher, nicht kostspieliger Test für die Diagnose der rheumatischen Arthritis beachtet werden, der geeignet und spezifisch für diese ist.

Summary: The latex-body-agglutination test was performed in a sera of 243 cases of different diseases.

Among 55 cases of rheumatic arthritis it was found positive in 43 (78.2%).

The same test in 188 sera of various other diseases was slightly positive in only 8 of the cases (4.2%).

The latex-agglutination test can be considered as an inexpensive test for the diagnosis of rheumatic arthritis. It is sensitive, adequate, specific, and can be quickly executed.

Résumé: Le test d'agglutination des corpuscules Latex a été pratiqué dans les sérums de 243 cas de maladies diverses.

Sur 55 cas d'arthrite rhumatismale, 43 (78,2%) ont donné un test positif. Sur 188 cas d'autres maladies, 8 seulement ont donné un test légèrement positif (4,2%).

Le test d'agglutination Latex peut être considéré comme un test rapide, sensible et peu coûteux pour le diagnostic de l'arthrite rhumatismale dont il est spécifique.

Obwohl die Diagnose der rheumatoiden Arthritis (R.A.) oft auf den ersten Blick möglich ist, gibt es trotzdem viele Fälle, in welchen sie erschwert wird, besonders in denen, wo das klinische Bild nicht ganz typisch ist. In diesen Fällen ist es notwendig, sie von anderen Arthropathien zu differenzieren. Zu diesem Zweck helfen verschiedene Laboratoriums-Untersuchungen.

Unter rheumatischer Arthritis verstehen wir das Leiden, welches andere Autoren auch als primär-chron. Polyarthritis, polyarthrite chronique évolutive, Maladie de Charcot etc. bezeichnen.

Verschiedene Teste und Reaktionen, welche für die **Diagnostik** helfen könnten, sind vorgeschlagen worden. Aus diesen werden heute einige angewandt, etliche nicht mehr, da sie entweder praktisch unanwendbar oder ihre Resultate als unbefriedigend anzusehen sind.

Unter diesen hat die röntgenologische Untersuchung nur einen beschränkten Wert, weil sie nur im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit wertvolle Befunde ergibt. — Die die Krankheit begleitende geringe Anämie sowie auch die geringe Leukozytose haben keine besondere Bedeutung, weil sie Befunde auch anderer Krankheiten, bzw. nicht immer ein konstantes Symptom der R.A. darstellen.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit, obwohl immer erhöht, hat keine Spezifität.

Die Glukoproteine des Serums sind oft erhöht, das C-reaktive Protein ist positiv, die Plasmaproteine sind gestört. Alle diese Reaktionen sind aber auch nicht spezifisch.

In den letzten Jahren wurden die agglutinierenden Eigenschaften des Serums der R.A.-Kranken vielfach besprochen, und man versuchte, sie für diagnostische Zwecke zu verwenden.

Rose et al. haben auf Grund älterer Beobachtungen von *Meyer* und *Waaler* eine neue diagnostische Methode beschrieben, welche sich auf die Agglutination sensibilisierter Schaf-Erythrozyten durch das Serum von R.A.-Patienten stützt. Obgleich diese Methode als spezifisch für R.A. betrachtet wird, ist sie wegen ihrer Schwierigkeiten und trotz vieler Modifikationen nicht leicht auszuführen. —

Im Gegensatz dazu erscheint eine andere Methode, die sich ebenfalls auf die agglutinierenden Eigenschaften des R.A.-Serums stützt und welche biologisch träge Latex-Körperchen anstatt von Schaf-Erythrozyten benutzt, wert, daß sie in der Zukunft mehr angewendet werden wird.

Diese Methode, „Latex Fixation Test" genannt, wurde seit 1956 von den amerikanischen Forschern *Singer* und *Plotz* eingeführt. Den diagnostischen Wert dieser Methode haben wir an 243 Fällen erprobt. Die Ergebnisse werden in dieser Arbeit erörtert.

Methodik

Material

1. Polystyrene-Latex-Körperchen. Es wurden Polystyrene-Latex-Körperchen mit einem Durchmesser von 0,81 micra verwandt, die von Dow Chemical Company, Midland, Michigan, USA, hergestellt werden und in der Handelsform in einer Suspension von 11% erhältlich sind. Von dieser Aufschwemmung löst man 2 ccm in 20 ccm destillierten Wassers auf und filtriert die Aufschwemmung durch Filterpapier Whatman Nr. 40. —

Das auf diese Weise gewonnene Filtrat (Stock-Lösung) kann im Eisschrank selbst für einige Monate konserviert werden. Wenn man 0,1 ccm dieser Stocklösung zu 10 ccm borischer Pufferlösung hinzufügt, erhält man im Spektrophometer bei 650 mμ eine Licht-Diffusion von 6%.

2. Borische Pufferlösung pH 8,2 : 50 ccm 0,1 M borischer Säurelösung der 5,9 ccm 0,1 N NaOH-Lösung und 0,85 g NaCl hinzugesetzt werden, werden mit destilliertem Wasser bis auf 100 ccm aufgefüllt. Danach wird das pH gemessen und auf 8,2 reguliert.

3. γ-Globulin-Lösung: Menschliches γ-Globulin in trockenem oder flüssigem Zustande wird in der borischen Pufferlösung aufgelöst, so daß 1 ccm 5 mg γ-Globulin enthält. Die auf diese Weise gewonnene Lösung kann im Eisschrank für einige Wochen aufbewahrt werden.

Ausführung

Man führt doppelte Reihenverdünnungen des zu untersuchenden Serums in borischer Pufferlösung von 1:20 bis zu 1:5120 aus (0,1 ccm des Serums wird in das erste Röhrchen, welches 1,9 ccm borischer Lösung enthält, hinzugefügt = 1:20). Das letzte Röhrchen enthält nur 1 ccm borischer Pufferlösung (Kontrolle). Ein anderes Röhrchen mit bekanntem positiven Serum in einer Verdünnung von 1:20 dient als zweite Kontrolle. Die positiven Sera können im Eisschrank für einige Monate konserviert werden. Das Resultat wird mit bloßem Auge abgelesen, und die Agglutination gemäß von 0 bis 4 + gradiert. Reaktionen in welchen eine Agglutination in einer Verdünnung von 1:20 oder noch größerer entsteht, werden als positiv betrachtet. Für praktische Zwecke genügen eine bis zwei Verdünnungen.

Modifikationen der Methode

1. *Rhein u. Mitarb.* haben den Tropfen-Latex-Test vorgeschlagen (Drop Latex Fixation Test). Diese Modifikation kann in kürzerer Zeit ausgeführt werden und benötigt kleinere Mengen der Reagentien,

ohne die Empfindlichkeit der Methode zu beeinträchtigen. Die oben aufgeführten Autoren verwenden Latex-Körperchen mit 1,17 micra-Durchmesser und flüssiges γ-Globulin.

2. *Feldman u. Mitarb., Pike u. Mitarb.* verwenden anstatt borischer Pufferlösung Glucin als Puffer.

3. *Burby* und *Behr* ersetzten das menschliche γ-Globulin durch solches vom Rind. Vergleichsuntersuchungen ergaben gleiche Resultate. Die oben angeführten Autoren verwandten eine Mischung von Latex-Körperchen-Suspension und γ-Globulin vom Rinde doppelter Stärke. Dieselben Forscher haben eine weitere Modifikation vorgeschlagen. Sie vermischen nämlich auf einem Objektträger Tropfen des zu untersuchenden Serums mit einem Tropfen Latex und γ-Globulin-Mischung (0,2 ccm Latex-Suspension und 1 ccm 1% Rind-γ-Globulinlösung). Das positive Ergebnis kann in einigen Minuten abgelesen werden.

Eigene Beobachtungen

Methodik: Wir haben den ursprünglichen Latex-Test von *Singer* und *Plotz* in der Therapeutischen Universitätsklinik (Alexandra-Krankenhaus) an Seren von 243 Kranken erprobt.

Von unseren 243 Fällen litten 55 an R.A. und 188 an anderen Erkrankungen (verschiedene Arthropathien, Kollagenkrankheiten und andere Leiden mit positiven serologischen Reaktionen *[Wassermann, Kahn, Wright, Chopra* u. a.*]*). In einer Gruppe von „Arthralgien" fassen wir jene Fälle zusammen, welche über Gelenkschmerzen klagten, ohne andere subjektive oder objektive Symptome zu zeigen. —

In einigen Fällen wurde nach Therapie und klinischer Besserung bzw. nach Verschlechterung oder nach einer Zwischenzeit von 6 Monaten der Test wiederholt. Polystyrene-Latex-Körperchen mit einem Durchmesser von 0,81 micra, die uns von der Fa. Dow Chemical Company, Midland, Michigan, USA, höflicherweise zur Verfügung gestellt wurden und denen wir hierbei bestens danken, und menschliches γ-Globulin (der Fa. Berna) wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet. Gleichzeitig wurden in jedem Falle neben dem Latex-Test die Senkungsgeschwindigkeit und der Test des C-reaktiven Proteins ausgeführt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse aller Fälle sind in Tab. 1 registriert worden. Die 55 R.A.-Fälle werden weiter in Tab. 2 analysiert.

Tabelle 1:
Ergebnisse des Latex-Fixation-Testes bei insgesamt 243 Fällen

Erkrankungen	Zahl der Untersuchten	Positives Ergebnis	Negatives Ergebnis
Rheumatische Arthritis	55	43	12
Spondylarthritis ankylopoetica	12	0	12
Stillsche Krankheit	2	0	2
Arthropathia psoriatica	3	0	3
Akuter Gelenk-Rheumatismus	23	1	22
Osteoarthrose (Arthrosis Deformans)	28	0	28
Arthralgien	38	3	35
Tuberkulöse Arthritis	4	0	4
Eitrige Arthritis	1	0	1
Neoplasmatische Arthritis	1	0	1
Arthritis urica	3	0	3
Lungen-Tuberkulose	8	1	7
Lues	8	0	8
Psoriasis	3	0	3
Lupus erythematodes (lokalisierter)	3	0	3
Lupus erythematodes (disseminatus)	5	1	4
Sklerodermie	2	0	2
Lymphogranulomatose (Hodgkinsche Krankheit)	6	0	6
Leberzirrhose	5	1	4
Leishmaniose (Kala-Azar)	2	1	1
Brucellosis (Malta-Fieber)	2	0	2
Ischias	7	0	7
Epidemische Neuromyasthenia	10	0	10
Gesunde	12	0	12
Total	243		

Tabelle 2:
Ergebnisse des Latex-Fixation-Testes, der Senkungsgeschwindigkeit und des C-reaktiven Proteins bei 55 rheumat. Arthritis-Fällen

Zahl der Untersuchten	55
Positives Ergebnis des Latex-F-Testes	43
Erhöhte Senkungsgeschwindigkeit	52
Positives Ergebnis des C-reaktiven Proteins	41

Die 55 R.A.-Fälle waren von verschiedener Schwere und Stadien. Bei 43 Fällen war der Latex-Test positiv (78,2%). Das C-reaktive Protein war bei 41 Fällen positiv und die Senkungsgeschwindigkeit bei 52 Fällen erhöht. —

Bei 188 Fällen verschiedener anderer Erkrankungen war der Latex-Test nur in 8 Fällen positiv (4,2%). In allen diesen Fällen war die Reaktion nur schwach positiv (+). Positives Ergebnis zeigten 3 Fälle mit Arthralgien, 1 Fall von akutem Gelenkrheumatismus, 1 Fall von Lupus erythematodes disseminatus, 1 Fall von Lungentuberkulose, 1 Fall von Leberzirrhose und endlich 1 Fall von Leishmaniose. Kontrolluntersuchungen mit im Eisschrank (—20° C) aufbewahrten Seren nach verschiedenen Zeitabständen zeigten dieselben Ergebnisse.

Besprechung

Der Latex-Fixation-Test wurde in der Mehrzahl der Fälle (78,2%) der R.A. als positiv befunden. Der Positivitätsgrad hatte keine Beziehung zu dem Stadium der Erkrankung bzw. zu der Therapie oder der Höhe der Senkungsgeschwindigkeit und Positivitätsgrade des C-reaktiven Proteins. In den 188 Fällen verschiedener anderer Krankheiten, die als Kontrollen dienten, gaben nur 8 Fälle schwach positive Ergebnisse. —

Die negativen Ergebnisse bei R.A. und die wenigen positiven bei anderen Krankheiten vermindern nicht den Wert des Testes, weil auch bei den anderen Testen die zur Diagnose der R.A. ausgeführt werden, ähnliche Ergebnisse zu verzeichnen sind.

Unsere Ergebnisse stimmen mit jenen anderer Forscher (2, 8, 11, 13, 15) überein. *Singer* und *Plotz* fanden z. B. 71,3% R.A.-positive Teste, während die positiven bei anderen Krankheiten sich auf 2,9% beschränken (Gesamtzahl der untersuchten Fälle 1230.) *Rheins u. Mitarb.* verwendeten die Tropfen-Modifikation des Latex-Testes und fanden in 88% positive Teste bei aktiver und in 66% bei nichtaktiver R.A.

Rothermich und *Philips* — ebenfalls mit Tropfen-Modifikation arbeitend — erhielten 84,2% positive Teste (bei 291 R.A.-Fällen), während sie bei anderen Krankheiten nur 3,6% positive Teste verzeichnet haben.

Schließlich *Burby* und *Behr*, die γ-Rinderglobulin anstatt menschlicher γ-Globuline verwendeten, fanden bei 46 R.A.-Fällen in 80,4% den Latex-Test positiv, d. h. ungefähr denselben Prozentsatz wie mit dem *Waaler-Rose*-Test. Sie konnten keinen Unterschied zwischen menschlichem und Rinder-γ-Globulin feststellen. —

Der Latex-Fixation-Test scheint also für die R.A. spezifisch zu sein wie der *Waaler-Rose*-Test. Er ist aber leichter als der letztere auszuführen und erscheint empfindlicher und praktischer zu sein. Ferner ist er ebenso empfindlich wie die Senkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein, aber diesem insoweit überlegen, als er spezifischer für die R.A. ist.

Obwohl der Reaktionsmechanismus noch unbekannt ist, glaubt man, daß die Latex-Körperchen-Agglutination einem Faktor des Serums zuzuschreiben ist. Die meisten Autoren nehmen an, daß dieser Faktor ein Antikörper ist, der zu den nichtspezifischen γ-Globulinen gehört. *(Glynn u. Mitarb.).*

Schrifttum: 1. Anderson, H. C. a. McCarty, M.: Amer. J. Med., 8 (1950), S. 445. — 2. Burby, G. a. Behr, G.: Lancet, 11 (1958), S. 1157. — 3. Copemann, W.: Textbook of the Rheumatic Diseases, Second Edition. E. & S. Livingstone, Edinburgh and London (1956). — 4. Epstein, W., Johnson, A. a. Ragan, C.: Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 91 (1957), S. 235. — 5. Feldman, H. et al.: Amer. med. Ass. Arch. intern. Med., 101 (1958), S. 425. — 6. Glynn, L. E., Holborow, E. J., Johnson, G. D.: Proc. roy. Soc. Med., 50 (1957), S. 469. — 7. Heller, G., Jacobson, A. S., Kolodny, M. H.: Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 72 (1949), S. 316. — 8. Klontzas, E.: Inaug. Diss., Athen (1958). — 9. Meyer, K.: Z. Immun. Exp. Ther., 34 (1922), S. 229. — 10. Pike, R. M., Sulkin, E., Coggeshall, H. C., Schulz, M. L.: Amer. J. Clin. Path., 30 (1958), S. 28. — 11. Rheins, M. S., McCoy, F. W., Burrell, R. G. a. Buehler, E. V.: J. Lab. Clin. Med., 50 (1957), S. 113.— 12. Rose, H. M., Ragan, C., Pearce, E. a. Lipman, M. O.: Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 68 (1948), S. 1. — 13. Rothermich, O. N. a. Philips, K. V.: J. Amer. med. Ass., 164 (1957), S. 1999. — 14. Shetlar, M. R. et al.: J. Lab. Clin. Med., 48 (1956), S. 194. — 15. Singer, J. M. a. Plotz, C. M.: Amer. J. Med., 21 (1956), S. 888 and 893. — 16. Svartz, N. a. Schlossmann, K.: Acta Med. Scand., 142 (1952), S. 420. — 17. Waaler, E.: Acta Path. microbiol. scand., 17 (1940), S. 142. — 18. Braunsteiner, H., Egghart, F., Reinhart, F., Wiederman, G.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 2168. — 19. Wiederman, G., Egghart, F., Braunsteiner H.: Z. Rheumaforsch., 17 (1958), S. 7/8.

Anschr. d. Verff.: Priv.-Doz. Dr. med. G. K. Daikos, Drr. med. E. I. Klontzas u. M. H. Athanasiadou, Univ. of Athens, School of Medicine Athen, Griechenland.

DK 616.72 - 002.77 - 072.85

Ein neuer Aspekt der Blaseninnervation und ihre Beziehung zur Blasenfunktion nach eingreifenden Operationen im Becken

von LOWRAIN E. McCREA

Zusammenfassung: Es ist erwiesen, daß außer den durch den Beckenplexus ziehenden Nervenfasern akzessorische Nervenbündel zur Harnblase ziehen. Auch kann angenommen werden, daß möglicherweise sowohl die einen wie auch die anderen Nervenbahnen in der Lage sind, die Blase zu regulieren und ihre normale Funktion zu erhalten.

Vorübergehende Blasenatonie kann sich nach Exstirpation des Beckenplexus bei abdominoperinealer Proktosigmoidektomie oder bei Exzision nach *Miles* und infolge von Durchtrennung der Nervenfasern bei Hysterektomie einstellen.

Dauernde Blasenatonie tritt mit großer Wahrscheinlichkeit nach Entfernung des Beckenplexus und weitgehender Abpräparierung der Beckenfaszie mit Exzision der akzessorischen Nervenfasern ein.

Routinemäßige prä- und postoperative urologische Untersuchungen von Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen im kleinen Becken unterziehen müssen, sind für den Chirurgen wie auch für die Patienten von unschätzbarem Wert.

Blasenatonie kommt bei Männern und Frauen relativ gleich häufig vor. Blasenatonie und Harnverhaltung bei Vergrößerung der Prostata sind in der Auffassung und Behandlung grundverschieden.

Komplette Ruhigstellung der Blase unter Vermeidung jeder Infektion gilt als die beste Behandlungsmethode der temporären Atonie. Nach entsprechender Zeit und Behandlung wird sich die normale Blasenfunktion wieder einstellen.

Bei dauernder Blasenatonie handelt es sich, wie der Ausdruck besagt, um einen Dauerzustand. Eine wirksame Behandlungsmethode ist nicht bekannt, doch kann man den betreffenden Patienten durch Dauerkatheter oder permanente Zystotomie-Drainage Erleichterung verschaffen.

Summary: It has been proved that except for the nerve fibres going through the pelvic plexus also accessory nerve bundles go to the urinary bladder. It can also be assumed that one or the other of the nerves are able to regulate the bladder and to maintain their normal function.

Transitory atony of the bladder can occur after extirpation of the pelvic plexus in cases of abdomino-perineal proctosigmoidectomy or in cases of Miles' excision and after interruption of the nerve fibres in cases of hysterectomy.

Permanent atony of the bladder occurs with greatest probability after removal of the pelvic plexus and far-reaching removal of the pelvic fascia with excision of the accessory nerve-fibres.

Routine-like pre- and postoperative urological examinations in patients who have to be subjected to surgical interventions of the minor pelvis, are of great value for the surgeon as well as for the patient.

Antony of the bladder occurs in men and women relatively often. Atony of the bladder and urinary retention in cases of enlarged prostate are entirely different regarding conception and therapy.

Complete immobilization of the bladder with avoidance of any infection is considered to be the best therapeutic method of temporary atony. The normal function of the bladder sets in after a certain time and treatment.

Permanent atony of the bladder is, a the word says, a permanent condition. There is no effective therapeutic method to obviate it, however, the patient can be relieved of his complaints by application of a permanent catheter or by performance of a permanent cystostomy drainage.

Résumé: Il est prouvé qu'en plus des fibres nerveuses qui traversent le plexus pelvien, des faisceaux nerveux accessoires innervent la vessie. On est aussi autorisé à supposer que les unes ou les autres de ces fibres sont en mesure de régler la vessie et de maintenir sa fonction normale. L'extirpation du plexus pelvien dans la proctosigmoïdectomie abdominopérinéale ou l'extirpation selon la méthode de Miles et la section des fibres nerveuses dans l'hystérectomie peuvent entraîner une atonie passagère de la vessie.

L'ablation du plexus pelvien et une large de l'aponévrose du bassin avec extirpation des fibres nerveuses accessoires entraînent presque toujours une atonie permanente de la vessie. L'examen urologique routinier pré- et post-opératoire des malades qui ont subi de petites interventions chirurgicales dans le bassinet est d'une importance inestimable aussi bien pour le chirurgien que pour les malades. L'atonie de la vessie présente relativement la même fréquence chez les hommes et chez les femmes. L'atonie de la vessie et la rétention d'urine qui accompagne le grossissement de la prostate présentent une différence fondamentale, aussi bien sur le plan de la conception que sur celui de traitement.

L'immobilisation complète de la vessie en évitant toute infection est considérée comme la meilleure méthode de traitement de l'atonie temporaire. Après une période et un traitement appropriés, la fonction normale de la vessie se rétablira.

En cas d'atonie permanente de la vessie, il s'agit bien, comme l'expression l'indique, d'un état permanent. On ne connaît pas de méthode efficace de traitement, mais on peut soulager le malade avec une sonde permanente ou par un drainage permanent de la cystotomie.

Die Erhaltung der normalen Blasenfunktion nach eingreifenden Operationen im Becken infolge maligner Affektionen ist für jeden Chirurgen, der solche Operationen ausführt, äußerst wichtig. Das stetige Ansteigen der Bevölkerung und die Verlängerung der Lebensaussichten haben es mit sich gebracht, daß immer höhere Ansprüche an die Geschicklichkeit der Chirurgen bei der Behandlung maligner Erkrankungen des Sigmoids, des Rektums und des Uterus und seiner Adnexe gestellt werden. Bei der Bekämpfung ausgedehnter maligner Erkrankungen der Bauchhöhle und des Beckens ist der Chirurg, um bleibende Resultate zu erzielen, vom Primärherd aus immer weiter gegangen.

In der Verfolgung dieses Zieles hat er leider manchmal unabsichtlich wichtige Funktionen und Gebilde verletzt, die er zu erhalten bestrebt war. In der vorliegenden Arbeit wird vor allem auf die Wichtigkeit der Erhaltung der normalen Miktion, der intakten Blase und des funktionell intakten Ureters nach tiefer Beckenchirurgie hingewiesen.

Es ist eindeutig erwiesen, daß die Innervation der Blase und des Ureters nicht einheitlich ist — wie bisher allgemein angenommen wurde. Nach neuerer Ansicht beruht die Wiederherstellung normaler Blasenfunktion nach ausgedehnten Eingriffen im Becken auf dem Vorhandensein akzessorischer Nervenbahnen, die aus dem Rückenmark stammen und nervöse Impulse zur Blase vermitteln. Von diesen Nervenbahnen, die bisher weder von Anatomen beschrieben noch in Lehrbüchern erwähnt wurden, nimmt man an, daß sie die Funktion der eigentlichen, nunmehr durchtrennten Blasennerven übernehmen und daß dadurch die normale Funktion der Blase erhalten bleibt.

Die Annahme besteht, daß dauernde Unterbrechung oder das Ausbleiben der normalen Blasenfunktion nach abdominoperinealer Proktosigmoidektomie mit ausgedehnter Resektion von Beckengewebe, nach ausgedehnten Resektionen nach *Miles* und nach der *Wertheim*schen Radikaloperation bei malignen Erkankungen des Uterus, auf die Durchtrennung der primären Nervenstränge und chirurgische Schädigung der akzessorischen Nervenbahnen zurückzuführen ist. Jahr für Jahr wurden das Wiedereintreten der normalen Funktion der Blase oder die verschiedenen Grade auftretender Blasendysfunktion nach Darm- oder Beckenoperationen von vielen Chirurgen als selbstverständlich hingenommen, ohne Kenntnis der zugrunde liegenden, auslösenden Faktoren.

Forschungsarbeiten über die Innervation der Blase haben gezeigt, daß außer den durch den Beckenplexus ziehenden Nerven zusätzliche Nervenbündel vorhanden sind, die die Blase versorgen. Diese Entdeckung der Anatomen ist auch für Urologen und jene Chirurgen und Gynäkologen von größter Wichtigkeit, die sich mit der Chirurgie der Bauchhöhle und des kleinen Beckens befassen, bei welchen Eingriffen die Blasenfunktion berücksichtigt und erhalten werden muß.

Die Darstellung der **Versorgung der Blase mit akzessorischen Nerven** gelang durch die Untersuchung von Serienschnitten menschlicher Föten, deren Scheitel-Steiß-Länge 75 bis 106 mm betrug (Abb. 1—5)*). Die Untersuchung dieser Schnitte ergab, daß es tatsächlich eine Reihe von akzessorischen Nervenbahnen gibt, die zur Blase ziehen. Außerdem wurden diese Befunde makroskopisch durch Sektion der akzessorischen Nervenfasern bei totgeborenen Kindern und bei Erwachsenen bestätigt (Abb. 6)*). Diese Nerven verlaufen in

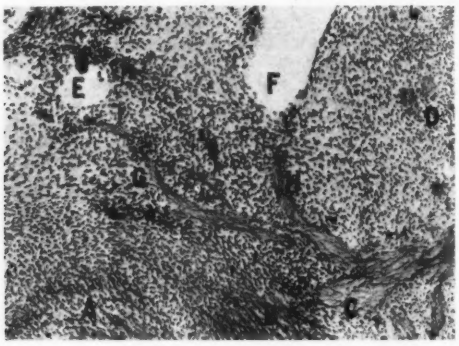


Abb. 1: Schnitt E7-23-2-1. Sagittal-Schnitt durch die laterale Beckenwand eines 20 mm langen menschlichen Embryos, mit zur Harnblase ziehenden viszeralen Abzweigungen des Beckennerven. Auf dieser Abbildung liegt kranial oben und dorsal links. A, Musc. levator ani; B, Musc. coccygeus; C, Nerv. pudend; D, Rami communicantes des sympathischen Stranges; E, Blasenvenen, die in die V. iliaea int. münden; F, G und H, viszerale Zweige der 2., 3. und 4. Sakralnerven, die in der lateralen Beckenfaszie zur Blase ziehen. Zweig G kann in der Schnittserie bis zur posterolateralen Blasenwand verfolgt werden. Zweig H verläuft perivaskulär längs der hypogastrischen Venen nach oben bis zur Höhe der Konvexität des Ureters. Von hier verläuft er längs des Ureters zur dorsolateralen Blasenwand. Silberfärbung. Vergrößerung 180×.

*) Originalarbeit unter Mitwirkung von Dr. Donald L. Kimmel, Prof. der Anatomie und Chef des anatomischen Instituts, Chicago Medical College, früher Prof. der Anatomie an der medizinischen Fakultät der Temple University, Philadelphia. Diese Arbeit wurde durch eine Stiftung von Hoffman-LaRoche, Inc., Nutley, New Jersey, subventioniert.

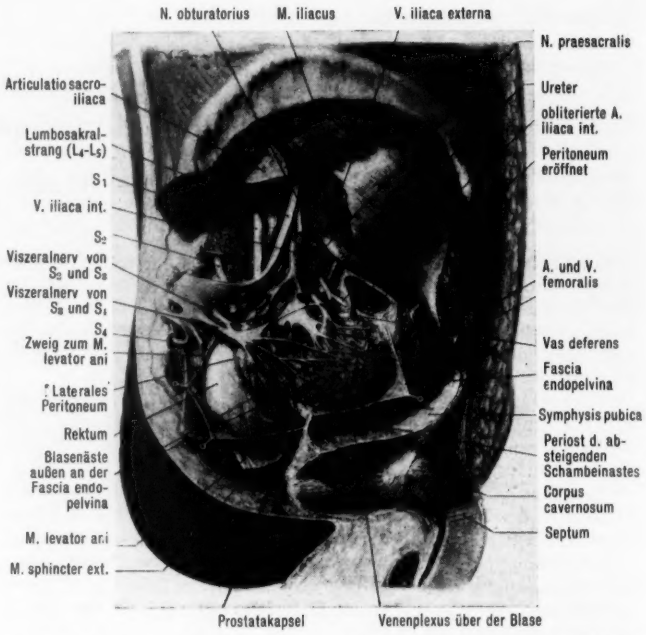


Abb. 6: Präparat mit Darstellung der zur Harnblase ziehenden parasympathischen Nerven.

der Beckenfaszie in enger Gemeinschaft mit dem Plexus venosus pudendalis und gelangen auf eigenen Bahnen zur Blase und ziehen nicht durch den Beckenplexus, wie es üblicherweise von der Innervation der Blase beschrieben wird (Abb. 7).

Man nimmt an, daß diese neu beschriebenen akzessorischen Nerven sich nicht nur unterstützend an der Innervation der Blase beteiligen, sondern sie gänzlich übernehmen, wenn die durch den Beckenplexus ziehenden Nerven bei chirurgischen Eingriffen unterbrochen worden sind. Diese akzessorischen Nerven umgehen vollkommen die bekannten, durch den Beckenplexus ziehenden Nerven, wobei einige der akzessorischen Fasern sich mit der Pars anterior des Beckengeflechts vereinigen und so die beiden zur Blase ziehenden Nervenbahnen zueinander in Beziehung bringen. Diese Nerven

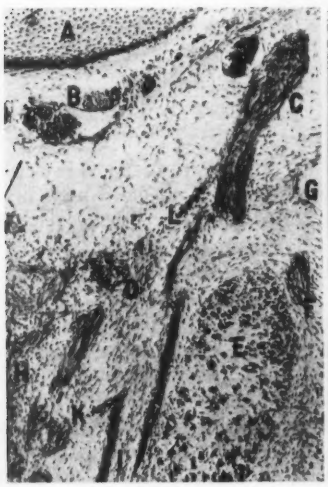


Abb. 2: Schnitt E1-15-1-3. Querschnitt durch das Becken eines 28 mm langen menschlichen Embryos in Höhe des 3. Sakralnerven. A, 4. Sakralwirbel; B, Truncus sympath.: C, 3. Sakralnerv; D, 4. Sakralnerv; E, Musc. coccyg.; F, Nerv. pudend.; G, Vena pudend. int.; H, Beckenplexus; I, zum Musc. lev. ani führende Nerven; J, Vena sacralis lat.; K und L, viszerale Äste des S 3 und S 4; die viszeralen Nerven K und L treten in den Beckenplexus ein. Einige Fasern des 3. und 4. Sakralnerven lagern sich perivaskulär und ziehen längs der Blutgefäße zur Blase. Vergrößerung 180×.

Abb. 3: Schnitt E1-23-2-3. Querschnitt durch das Becken eines 28 mm langen menschlichen Embryos in der Höhe des Austritts des Ischiadikus durch das Foramen ischiadicum majus. A, Nerv. ischiadicus; B, Os ischii; C, Musc. obturator int.; D, Musc. lev. ani; E, Bifurcatio ant. V. iliacae int. mit mehreren perivaskulär verlaufenden Ästen (1) der Sakralnerven; F, Rektalwand; G, Peritonealraum; H, Beckenplexus. Man beachte die perivaskuläre Lage der Nerven um die V. iliaca int. und die Verteilung ihrer Fasern zum Plexus prostaticus und Plexus vesicalis. Diese Nerven vereinigen sich mit dem Beckenplexus seitlich vom und vor dem Peritonealraum. Vergrößerung 180×.

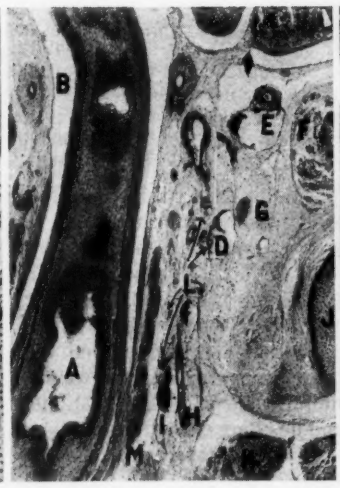


Abb. 4: Schnitt E17-143-1. Frontalschnitt durch das hintere Becken eines 33 mm langen menschlichen Embryos, mit Darstellung der lateralen Lage der in der Beckenfaszie zur Ureter- und Blasenmuskulatur ziehenden viszeralen Nerven. A, Colon sigm. und Rektum; B, Peritonealhöhle; C, Ureter mit Ganglion an seinem unteren Rand; D, Bifurcatio anterior der V. iliaca int.; E, äußere Darmgefäße; F, Musc. psoas; G, Nerv. obturatorius; H, Art. pudend. int.; I, Vena pudend. int.; J, Os ischii; K, Ischiadikus; L, Viszerale Äste aus S 2, 3 und 4; M, Beckenplexus. Vergrößerung 40×.

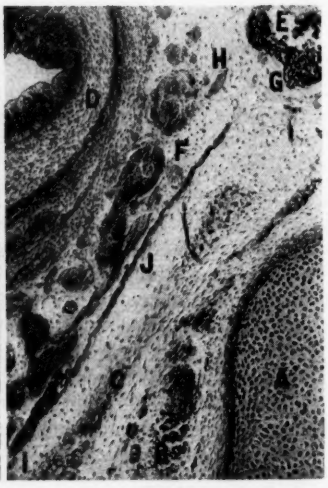


Abb. 5: Schnitt E33-285-3-5. Querschnitt durch den posterolateralen Teil des Bekkens eines 33 mm langen menschlichen Embryos. A, Os ischii; B, Musc. obturator int.; C, Levator ani; D, Rektalwand; E, Bifurcatio ant. der V. iliaca int.; F, Beckenplexus; G, H, I und J, viszerale Äste des 3. und 4. Sakralnerven. Man beachte die Lage der Nerven I und J lateral von der Hauptmasse des Beckengeflechts. Diese Nerven ziehen völlig unabhängig vom Beckengeflecht zum Trigonum, zur Prostata und Uretha. Andere, wie z. B. G, verlaufen parallel und perivaskulär. Nerv H zieht auf dem üblich beschriebenen Weg zur Blase und zum Rektum. Vergrößerung 170×.

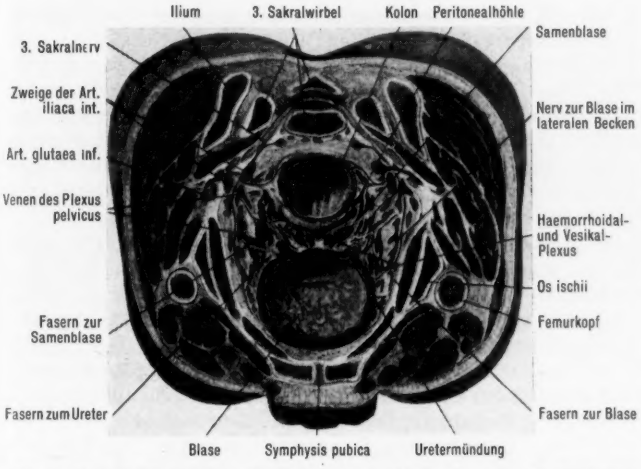


Abb. 7: Querschnitt durch das Becken eines erwachsenen Mannes, mit Darstellung der Lage der durch die Beckenfaszie zur Blase ziehenden Nerven. Man beachte besonders die Beziehung der Nerven zu den Gefäßen und ihre laterale Lage in der Beckenfaszie.

gehen von der 2., 3. und 4. Sakralwurzel ab. Sie verlaufen perivaskulär entlang der Venen an der lateralen Beckenwand und dringen in Höhe der Insertion der Ureteren in die Blase ein.

Es ist erwiesen, daß diese neu beschriebenen akzessorischen Nerven so angeordnet sind, daß sie die Fasern der durch den Beckenplexus zur Blase ziehenden Nerven völlig überschneiden. Weiter finden sich Ganglien längs ihres Verlaufs zur Blase, was darauf schließen läßt, daß einige dieser Fasern möglicherweise parasympathischer Natur sind. Auf Reizung sollten sie mit einer Erschlaffung des Sphincter internus und Kontraktion des Detrusor vesicae reagieren. Auch sympathische Nervenfasern verlaufen mit den aus der 2., 3. und 4. Sakralwurzel stammenden perivaskulär zur Blase ziehenden Nerven. Folglich wird die Blase von zwei separaten und voneinander verschiedenen Innervationen versorgt; eine, die durch den Beckenplexus zieht, und eine, die perivaskulär in der derben lateralen Beckenfaszie verläuft. Jedes dieser Systeme ist möglicherweise imstande, die normale Funktion der Blase aufrechtzuerhalten.

Nach der üblichen Lehre ist die **Innervation der Blase** dreifachen Ursprungs; somatisch, sympathisch und parasympathisch (Abb. 8). S o m a t i s c h e I n n e r v a t i o n: Diese geschieht durch den nervus pudendalis, der gewöhnlich vom 2., 3. und 4. Sakralnerven abgeht. Seine Äste ziehen zum Sphincter externus, dem gestreiften Muskel um die Urethra. Er ist der einzige Nerv, durch dessen Impulse die willkürliche Miktion erfolgt. S y m p a t h i s c h e I n n e r v a t i o n: Die sympathischen Fasern, die die Blase innervieren, gehen vom 1. und 2. Lumbalsegment ab und möglicherweise auch vom 12. Brustsegment. Die sympathischen Fasern zur Blase und zu anderen Beckenorganen vereinigen sich schließlich zu einem Strang, dem sogenannten präsakralen Nerven. Dieser teilt sich am Promontorium in die zwei hypogastrischen Nerven, die sich mit den posterosuperioren Winkeln der entsprechenden hypogastrischen und Beckengeflechte vereinigen. Von hier verlaufen die Fasern weiter, um das Trigonum zu innervieren, einschließlich der *Bell*schen Muskeln und der Muskeln der Crista urethrae. P a r a s y m p a t h i s c h e I n n e r v a t i o n: Die parasympathischen Fasern entspringen vom 2., 3. und 4. Sakralsegment des Rückenmarks und bilden den Beckennerven. Sie ziehen durch das an der lateralen Oberfläche der Ampulle des Rektums liegende Beckengeflecht zur Blasenmuskulatur.

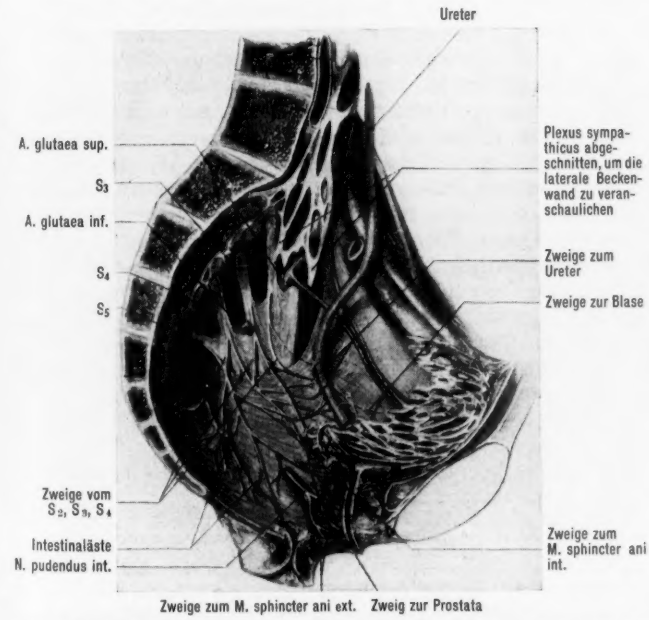


Abb. 8: Darstellung der gemeinsam zum Beckengeflecht oder Plexus hypogastr. inf. ziehenden parasympathischen und sympathischen Nerven. Der Nerv. pudend. ist in normaler Lage und in keiner direkten Verbindung mit anderen die Miktion regulierenden Nerven.

Man nimmt an, daß es bei chirurgischen Eingriffen, wie abdominoperinealer Proktosigmoidektomie, Exzision nach *Miles* und Hysterektomie, zu einer kompletten Unterbrechung der durch den Beckenplexus zur Blase verlaufenden sympathischen und parasympathischen Fasern kommt. Wenn die Blase nur von den durch den Beckenplexus ziehenden Nerven versorgt würde, wäre sie ohne Innervation und ohne Nervenreizung, was eine dauernde Atonie zur Folge hätte. Dauernde Atonie ist jedoch eine ungewöhnliche Folge solcher chirurgischer Eingriffe.

Die Bestätigung dieser Befunde beruht auf Untersuchungen, die von 1940 bis 1955 durchgeführt wurden. Von 1564 Patienten**), bei denen ein Darmkarzinom diagnostiziert worden war, wurden 1294 einer Darmresektion unterzogen. 933 Patienten wurden präoperativ urologisch untersucht und standen, wenn notwendig, postoperativ unter Beobachtung und Behandlung. Bei 93 Patienten stellte sich vorübergehend Blasenatonie ein, die entsprechend behandelt wurde. Bei allen Patienten stellte sich normale Blasenfunktion wieder ein, mit Ausnahme von zwei Fällen. Von diesen beging der eine Selbstmord, bei dem anderen, nach ausgedehnter abdominoperinealer Exzision nach *Miles*, dauerte die Blaseninkontinenz 6 Jahre. Vorübergehende Blasenatonie trat in 91 Fällen auf (54 Männer, 37 Frauen). Nach Proktosigmoidektomie trat Atonie der Blase als Komplikation in 62 Fällen auf (39 Männer, 23 Frauen) und nach Exzision nach *Miles* in 26 Fällen (14 Männer, 12 Frauen). Bei zwei Frauen stellte sich Atonie nach Sigmoidektomie, und bei einem Mann nach Resectio anterior ein. Hieraus ergibt sich, daß Dysfunktion der Blase nach bestimmten Bauchhöhlen- und Beckenoperationen nicht immer auf obstruktiver Uropathie oder Prostatahyperplasie beruht.

Harnretention nach Prostatahyperplasie-Operationen kann keine Blasenatonie sein und wird auch nicht dafür gehalten. Im Laufe dieser Untersuchung wurde Prostatahyperplasie in 26 Fällen festgestellt, von denen 23 operativ angegangen wurden, und zwar 3 nach der suprapubischen Methode und 20 mittels transurethraler Resektion. Nach abdominoperinealer Proktosigmoidektomie wurden 11 transurethrale Resektionen und 3 Eingriffe nach der suprapubischen Methode ausgeführt; außerdem 8 transurethrale Eingriffe nach Exzision nach *Miles* und eine transurethrale Resektion nach Sigmoidektomie. Von 3 Patienten war bekannt, daß sie vergrößerte Prostatadrüsen mit zahlreichen vom Darm ausgehenden Metastasen hatten. Diese Patienten wurden mit Dauerkathetern versorgt.

Die **Differentialdiagnose zwischen Blasenatonie und Prostatahyperplasie** wird mittels Zystometrie und Panendoskopie gestellt. Bei obstruktiver, auf Prostatahyperplasie beruhender Uropathie zeigt die zystometrische Kurve im allgemeinen nor-

**) Diese Patienten wurden von Dr. Harry E. B a c o n von der proktologischen Abteilung des Hospitals der medizinischen Fakultät der Temple University, Philadelphia, gesehen.

male Werte, im Gegensatz zur hypotonischen Kurve, die man bei Blasenatonie findet. Es ist möglich, daß beide Zustände gleichzeitig auftreten. In solchen Fällen ist es allerdings angezeigt, die Prostata operativ anzugehen und Katheterdrainage bis zur Behebung der Blasenatonie durchzuführen. Panendoskopie wird bei bestehender Prostatahyperplasie immer eine durch Prostatalappen hervorgerufene Vorwölbung der Urethra posterior aufzeigen. Grundsätzlich geht die Meinung dahin, daß man, selbst wenn bei der ersten Untersuchung eine Erkrankung der Prostata festgestellt wird, vor allem an eine maligne Erkrankung des Darmes denken sollte, ehe man eine Prostataoperation in Betracht zieht.

Bei Anwendung der Katheterdrainage in Fällen von Blasenatonie oder Prostatahyperplasie sollte immer nach Blaseninfektion gefahndet und diese verhütet werden. Stetige und strenge Überwachung des Patienten ist dazu unerläßlich. Bei der Untersuchung von 815 Patienten konnte bei 313 eine Infektion der Harnwege entweder vor der Operation festgestellt werden oder sie trat während des Hospitalaufenthalts ein. Die aus der Bakterienflora angelegten Kulturen waren weder besonders bemerkenswert noch außergewöhnlich. In den meisten Fällen handelte es sich um gramnegative Gruppen. In manchen Fällen fand man allerdings grampositive Kokken in Reinkultur. Nach der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet fand man hauptsächlich Bacillus pyocyaneus, B. coli, Pseudomonas, Aerobacter aerogenes und B. proteus. Normale Harnentleerung, antibiotische und Chemotherapie sind wichtige Faktoren in der Behandlung der Infektion der Harnwege und müssen jedem Einzelfall individuell angepaßt werden. Restharn ist ein häufiger Befund nach Bauchhöhlen- oder Beckenoperationen. In jedem Fall ist stagnierender infizierter Restharn ein Faktor bei lang andauernden oder wiederholten Infektionen der Harnwege, und die Eliminierung dieses Restharns ist unbedingt erforderlich, um der Infektion der Harnwege Herr zu werden. Auch hat sich gezeigt, daß die häufigsten Infektionserreger therapieresistent sind, und daß die eingeleitete Therapie sich nach den Resultaten von Sensibilitätstests richten sollte. Da Mischinfektionen häufig vorkommen, sollten Kulturen aus dem Urin angelegt und Sensibilitätstests wöchentlich routinemäßig vorgenommen und die Therapie, wo angezeigt, entsprechend abgeändert werden. Auch soll angeblich bei der Behandlung von Infektionen der Harnwege die Neigung bestehen, die Behandlung zu früh abzubrechen oder in anderen Fällen eher Minimalstatt Maximaldosen des gewählten Mittels anzuwenden.

Die Behandlung der Blasenatonie. Es wird angenommen, daß nach Exstirpation des Beckenplexus bei abdominoperinealer Proktosigmoidektomie, bei Exzision nach *Miles* und nach Durchtrennung der aus dem Beckenplexus führenden Nervenfasern bei Hysterektomie, die normale Harnentleerung durch dem Beckenplexus akzessorische Nervenfasern erhalten wird. Klinisch hat sich gezeigt, daß Blasenatonie ein vorübergehender oder bleibender Zustand sein kann. Bleibende Atonie soll nur als Folge der Exstirpation der Beckenfaszie in den lateralen Beckenbuchten und der Exstirpation des Beckenplexus auftreten. Zeitweilige Atonie tritt auf nach Exstirpation des Beckenplexus verbunden mit Trauma oder Zerrung der in der Beckenfaszie verlaufenden Nervenfasern. Sie kommt relativ gleich häufig bei Männern und bei Frauen vor. In einigen Fällen war sie auch die Folge lang dauernder Überdehnung der Blase nach chirurgischen Eingriffen.

In keinem Fall sollte man es nach chirurgischen Eingriffen, bei denen das Beckengeflecht oder die aus ihm führenden Nervenfasern exstirpiert oder durchtrennt werden, zu einer Überdehnung der Blase kommen lassen. Bei Schädigung der Blaseninnervation kann eine beträchtliche Überdehnung der Blase auftreten mit darauffolgender bleibender Atonie infolge von Atrophie der Blasenmuskulatur.

Ruhigstellung gilt als die beste Methode, die Blasenmuskulatur zu erhalten, bleibende Atonie zu verhüten und die normale Funktion wiederherzustellen. Ruhigstellung der Blase kann durch Dauerkatheter oder Zystotomie-Drainage erreicht werden, wobei der Dauerkatheter-Behandlung der Vorzug zu geben ist, weil so dem Patienten ein weiterer chirurgischer Eingriff erspart bleibt. Bei allen Patienten beiderlei Geschlechts, die sich eingreifenden Operationen im kleinen Becken, respektive einer Hysterektomie unterziehen müssen, sollte man auf eine sich einstellende temporäre Blasenatonie gefaßt sein und frühzeitig alle Maßnahmen zu ihrer Erkennung und Behandlung treffen, um dauernde Schädigung zu verhüten. Eine ganz bestimmte prä- und postoperative Routine sollte dabei eingehalten werden.

Präoperativ: Als Voruntersuchung sollte eine Harnkultur angelegt werden, um festzustellen, ob eine Infektion vorhanden ist oder nicht. Bei bestehender Infektion sollte sofort eine spezifische Therapie eingeleitet werden, ehe man einen chirurgischen Eingriff in Betracht zieht. Zur Bestimmung des Tonus der Blasenmuskulatur stellt man zystometrische Untersuchungen an, nach deren Ergebnissen man auf den postoperativen Verlauf schließen kann.. Der Nutzen dieser präoperativen Untersuchungen mittels Zystoskopie und Panendoskopie kann gar nicht überschätzt werden. Bei einer Reihe von 933 Patienten mit erwiesenen malignen Darmerkrankungen wurden 6 Fälle von primärem Prostatakarzinom im Laufe der präoperativen Untersuchung entdeckt, und 9 Fälle, bei denen Prozesse der Umgebung auf die Blase übergegriffen hatten. Derartige präoperative Befunde sind dem Chirurgen von unschätzbarem Wert, da sie den Operationsplan entscheidend beeinflussen können. Bei Männern kann überdies durch Panendoskopie ein Übergreifen der Prostata auf die Urethra posterior erkannt werden. Empfohlen wird außerdem das Einlegen eines Dauerkatheters vor abdominoperinealer Proktosigmoidektomie, Exzision nach *Miles* und Hysterektomie sowie vor chirurgischen Eingriffen überhaupt. Die Ergebnisse einer vollständigen Untersuchung des unteren Harntraktes liefern dem Chirurgen wichtige Daten zur Operation und zur Behandlung während der Rekonvaleszenz.

Postoperativ: Die Blase sollte mittels Katheter oder Zystotomie ruhiggestellt werden — vorzugsweise mittels Katheter. Überdehnung der Blase ist auf alle Fälle, entweder durch Einlegen eines Dauerkatheters oder durch Harnentleerung in regelmäßigen Abständen, zu vermeiden. Letztere Maßnahme führt zu passiven Blasenbewegungen und ermöglicht eine völlige Entleerung der Blase ohne Überdehnung. Bei der weiteren Behandlung der Patienten gibt man den chemotherapeutischen Mitteln den Vorzug, doch kann man auch zu den Antibiotika greifen. Am 5. Tag nach der Operation wird der Blasendruck zystometrisch festgestellt und falls er sich in normalen Grenzen hält, darf der Patient urinieren, worauf der eventuell vorhandene Restharn gemessen wird. Beträgt der Restharn 60 ccm oder weniger, so darf der Patient weiter normal urinieren. Ist der Blasendruck höher als normal, so fährt man mit der Katheterdrainage fort. Bei einem Restharn von mehr als 60 ccm wird der Katheter wieder eingeführt und bis zum 10. Tag nach der Operation in situ belassen, worauf der Blasendruck erneut bestimmt und der Restharn gemessen wird. Besteht Atonie, wenn der Patient entlassen wird, so läßt man den Katheter in situ und wechselt ihn bei den wöchentlichen Nachuntersuchungen. Wo es sich nicht um obstruktive Uropathien handelt, wird die Katheterdrainage fortgesetzt bis der Restharn nach dem Urinieren 60 ccm oder weniger beträgt. Bei älteren Männern muß man mittels Zystometrie oder Panendoskopie feststellen, ob der Restharn neurogen bedingt ist oder auf einer Vergrößerung der Prostata beruht. Hiervon hängt die Entscheidung ab, ob die Prostata operativ angegangen werden soll. Solange die postoperative Atonie andauert, ist es unbedingt erforderlich, die Infektion des Harntraktes einzudämmen und/oder auszumerzen.

Die Abb. 1—5 erschienen zuerst in McCrea, L. E. u. Kimmel, D. L.: A New Concept of Vesical Innervation and its Relationship to Bladder Management Following Abdominoperineal Proctosigmoidectomy. 84 (1952), 5. S. 518—523.

Die Abb. 6—8 erschienen zuerst in McCrea, L. E. u. Kimmel, D. L.: The Importance of Nerve Supply of the Urinary Bladder in Surgery of the Rectosigmoid. J. int. Coll. Surg., 17 (1952), S. 651—657.

Anschr. d. Verf.: Lowrain E. McCrea, M. D., 1930 Chestnut Street, Philadelphia 3.

Übersetzt von Dr. med. F. v. Naumann, Lintorf, Bz. Düsseldorf, Eichendorffstr. 38.

DK 616.62 : 616.833.5 : 617.5

Tuberkulose und Kreislauf

von THEODOR BRUGSCH

Zusammenfassung: Geschildert werden die verschiedenen Auswirkungen der Tuberkulose auf Herz und Kreislauf. Im Kindesalter finden sich zu 20% Perikardbeteiligungen. Bei Jugendlichen wird manchmal eine vorübergehende Herzerweiterung beobachtet als Ausdruck einer Myokardschädigung. Eine schwere Belastung für das Herz stellt die Mediastinoperikarditis dar. Besonders eingehend besprochen werden Probleme des Cor pulmonale, seiner pathologischen Physiologie, klinischen Beurteilung und der dabei auftretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Summary: The author describes the various effects of tuberculosis on heart and blood-circulation. In infancy the pericardium is involved in 20 per cent. of the cases. Juvenile persons sometimes show a transitory dilatation of the heart as symptom of a myocardial impairment. Mediastinopericarditis is a severe stress on the heart. The clinical picture of cor pulmonale is dealt with in detail. Its pathological physiology, clinical evaluation, and pathological-anatomical alterations are outlined.

Résumé: Les diverses répercussions de la tuberculose sur le cœur et la circulation sont passées en revue. Chez l'enfant malade, nous trouvons 20% d'atteinte péricardiaque. Chez l'adolescent on observe parfois une dilatation cardiaque passagère (traduisant) une lésion du myocarde). La médiastino-pericardite est une charge particulièrement sévère du cœur. — On présente surtout les problèmes posés par le « Cor pulmonale », sa patho-physiologie, son anatomo-pathologie et ses nécessités cliniques.

Die Tuberkulose ist eine Allgemeinkrankheit, gegen die sich der befallene Organismus immunbiologisch wehrt. Diese Abwehr bedingt die pathologischen Stadien, die man jetzt mit *Hübschmann,* der die *Rank*esche Stadieneinteilung modifiziert hat, einteilt in das Stadium des Primärkomplexes, der Frühgeneralisation, der Spätgeneralisation und der chronischen Organ- oder Organsystemtuberkulose. Klinisch gesehen entwickeln sich die ersten Stadien in der Regel in der Jugendzeit, die chronische Organtuberkulose in der Erwachsenenzeit, und hier spielt in der Humanpathologie die Lungentuberkulose die Hauptrolle. Die Einteilung der Tuberkulose, wie sie in manchen Ländern geübt wird, in die Tuberkulose des kindlichen Typs und die des Erwachsenentyps liegt im Felde dieser Stadieneinteilung und ist klinisch zum mindesten praktisch. Praktisch ist auch die Feststellung einer großen Tuberkulinempfindlichkeit, wie man sie bei exsudativen, vor allem jugendlichen Formen antrifft, während die indurativen Formen auf einer geweblichen Immunitätsallergie beruhen. In diesem Sinne ist es besonders zu betonen, daß tuberkulöse Schübe *(Redeker)* und Aktivierungen des tuberkulösen Prozesses als exsudative Prozesse mit einer gesteigerten Tuberkulinempfindlichkeit einhergehen. — Wenn man nun die Frage: Tuberkulose und Kreislauf angeht, so können wir sie hier nur auf das H e r z projizieren. Welche Rolle spielt das Herz bei der Tuberkulose der kindlichen Form und bei der Erwachsenentuberkulose? Der pathologische Anatom entdeckt bei Tuberkulosen des Kindesalters in etwa 20% der Fälle **Perikardbeteiligungen,** bei Erwachsenen in 5%; meist sind es hämatogen oder lymphogen oder per continuitatem vom Mediastinum her entstandene Perikardbeteiligungen, die klinisch in der Regel der Beobachtung entgangen sind. Eine frische tuberkulöse exsudative Perikarditis gehört dagegen zu den Seltenheiten, nicht ganz selten ist die a d h ä s i v e Form der tuberkulösen chronischen Perikarditis. Manchmal bleibt aber auch diese völlig symptomlos und man staunt bei der Feststellung in der Sektion über eine völlige Synechie der Perikardblätter, die klinisch diagnostisch ganz übersehen worden ist. In den Vordergrund tritt klinisch eigentlich nur eine Pericarditis adhaesiva, wenn gleichzeitig noch exsudative Prozesse an den Pleuren mit Leberschwellung (Zuckergußleber) und Aszites zur Beobachtung kommen. Diese Fälle sind indessen doch selten.

Die unmittelbare **Beteiligung des Myokards** durch tuberkulöse Manifestationen gehört bei den Sektionen zu den allergrößten Seltenheiten; klinisch dürfte sie der Diagnose entgehen, doch ist die Frage berechtigt, ob bei der jugendlichen Tuberkulose das Herz nicht irgendwie sich beteiligt zeigt. So fällt bei jugendlichen Tuberkulosen mit Primäraffekt in der Lunge mit Hilusbeteiligung, aber auch bei der sogenannten tumorösen Hilustuberkulose oft eine Vergrößerung des Herzens auf, die schon vor einer Reihe von Jahren von *Redeker* bei der akuten Negertuberkulose beobachtet worden ist. *Voluter* hat neuerdings wieder solche Beobachtungen veröffentlicht. Er sieht diese Vergrößerung des Herzens als einen Ausdruck einer tuberkulösen Überempfindlichkeit an. Die Vergrößerung des Herzens kann sich nach 20—30 Tagen wieder zurückbilden. Ich kann seine Beobachtungen nur bestätigen.

Es erhebt sich naturgemäß die Frage, wie verhält sich der Kreislauf bei der J u g e n d l i c h e n - Tuberkulose? Diese Frage ist besonders wichtig, weil um die Pubertätszeit die Tuberkulose in Konkurrenz steht mit dem rheumatischen Herzen. Es sind mit Vorzug jugendliche Mädchen zwischen 8 und 15 Jahren, deren Klagen sich auf Herzklopfen und subjektive Herzerscheinungen beziehen und die neben den Lymphknotenschwellungen an der Hals- und Nackenregion oft auch mit geringer Milzvergrößerung verbunden, einen erhöhten Puls zeigen, am Herzen meist ein leises Geräusch nachweisen lassen, geschwollene Gaumenmandeln und Rachenmandeln erkennen lassen, aber auch in einigen Fällen eine sehr starke Tuberkulinempfindlichkeit. Die Temperaturen sind meist subfebril. Hier liegt die Schwierigkeit dann in der **Differentialdiagnose: rheumatisches Herz oder tuberkulöse Streuung?** Man kann sich in solchen Fällen therapeutisch zunächst damit behelfen, daß man diese Patienten mit Streptomycin behandelt und danach für einige Monate mit einem Tuberkulostatikum bis zum Verschwinden der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Gehen die Herzerscheinungen und die Temperaturen nicht zurück, bleibt eine, wenn auch nur geringe Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit bestehen, so ist es immer noch Zeit, die vergrößerten Mandeln zu ektomieren und durch Antibiotika (Penicillin und Streptomycin) den rheumatischen Prozeß zu kupieren. (Jugendlichen Patienten mit großen Mandeln und Herzerscheinungen soll man nicht ohne weiteres die Mandeln ektomieren.) Jugendliche Tuberkulosen zeigen bei Schüben meist eine erhöhte Pulsfrequenz und einen niedrigen Blutdruck

(um 100 oder darunter). Sind Lungenprozesse im Spiele (besonders betont bei miliaren Prozessen, aber auch bei einer Hilusknotentuberkulose), so vermißt man meist nicht eine, wenn auch geringe Zyanose an den Lippen und Fingernägeln.

Hier sei noch auf Beobachtungen hingewiesen, die in der Praxis meist falsch gedeutet werden. So findet man bei jugendlichen Personen mit leicht erhöhten Temperaturen auf der Grundlage einer Endocarditis rheumatica fälschlich oft den Befund einer sehr betonten Hiluszeichnung durch zentrale Pulmonalvenenstauung, die röntgenologisch als Hilustuberkulose gedeutet wird. Untersucht man indessen das Sputum auf Herzfehlerzellen, so erkennt man aus dem positiven Befund einer Eisenreaktion der Sputumzellen bei negativen Bazillenbefunden die falsche Diagnose. Man muß daraus die Konsequenz einer richtig zu leitenden Therapie ziehen.

Ganz aus dem Gesichtskreise der zentralen Tuberkulose fallen jene das Herz schwer belastenden Fälle der **Mediastinoperikarditis,** wie sie unter dem Bilde der Friedreichschen Krankheit und des Panzerherzens Eingang unter die Bilder der klinischen Krankheitslehre gefunden haben und die heute therapeutisch von Chirurgen, die auf dem Gebiete der Lungenchirurgie und Herzchirurgie Spezialisten sind, mit Hilfe der Beatmung und Inhalationsanästhesie gemeistert werden können. Die Tuberkulose tritt aber dabei nicht ganz in den Hintergrund, d. h., sie bedarf der Therapie mit Tuberkulostatika. Im Vordergrund steht das Herz bei der chronischen Lungentuberkulose alias Lungenschwindsucht, aber auch bei allen Prozessen, die in der Lunge und an den Bronchien in früheren Zeiten einmal durch eine Tuberkulose bedingt waren. Man kann diesen ganzen Komplex der Erscheinungen am Lungenkreislauf am besten als **Tuberkulose mit Cor pulmonale** kennzeichnen, wobei die Tuberkulose jedoch nicht in ihrer Aktivität die entscheidende Rolle spielt, sondern die durch die pulmonale Tuberkulose gesetzten respiratorischen und hämodynamischen Störungen, die zu einer Belastung vor allem des rechten Herzens führen. Man kann die Bedingungen, die zu einer solchen Belastung führen müssen, im einzelnen aufzählen, wenngleich das „Ensemble" dieser Bedingungen das Bild des Cor pulmonale erzeugt. Was versteht nun die Klinik unter dem Begriff des Cor pulmonale? Praktisch genommen ist es eine Belastung des rechten Ventrikels infolge einer allmählich nicht ausreichenden Zirkulation in der Lungenstrombahn, wodurch es in schweren Graden zu dem Bilde der Zyanose kommt, ohne ausgesprochene Dyspnoe, es sei denn bei (selbst geringen) Anstrengungen. Wenn wir von den angeborenen und erworbenen Herzfehlern absehen, so werden in der Regel klinisch Überbelastungen des Lungenkreislaufs mit Steigerungen des Pulmonaldruckes bei maligner Hypertonie und Arteriosklerose des Lungenkreislaufs, Emphysem, Kyphoskoliose und Pleuraschwarten als Ursache des Cor pulmonale angeschuldigt. Das trifft in der Tat zu für die schweren Insuffizienzbilder des rechten Ventrikels, die sich klinisch durch eine deutliche Zyanose auszeichnen.

Will man das Cor pulmonale auf eine Formel bringen, so kann man sagen, es beruht auf einer Verringerung der Kapillaren der Lungenstrombahn, das ist die Kapillaroberfläche der Lunge, durch die das rechte Herz hämodynamisch eine Mehrbelastung erfährt, die allmählich zu einer kompensatorischen Hypertrophie des rechten Herzens führen muß, an deren Ende dann die Dilatation des rechten Herzens mit zunehmender Insuffizienz steht.

Die chronische Tuberkulose der Lunge oder noch besser ausgedrückt die Lungenphthise bietet aber alle Voraussetzungen für das Entstehen eines Cor pulmonale, und zwar aus folgenden Gründen. Zum ersten ist der chronische Lungentuberkulöse ein dauernder Huster, wobei es zunächst gleichgültig bleibt, ob die Bronchitis primär oder sekundär ist. Jeder chronische Husten aber führt im Laufe der Zeit zu einer emphysematösen Erweiterung der Lunge und damit zu einer Verkleinerung der Kapillaroberfläche der Lunge.

Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, daß die meisten chronischen Bronchitiden vor allem des rechten Unterlappens, die sich als infizierte Bronchiektasen mit Emphysem klinisch manifestieren (es ist das bekannte Bild der chronischen Emphysem-Bronchitis, die die Kranken, besonders morgens nach dem Aufstehen vom nächtlichen Lager so schwer durch die mühsame Expektoration belastet), in der Regel sich aus einer Bronchiektasenbildung infolge einer parakardialen atelektatischen Tuberkulose am rechten Unterlappen herleiten. Der Bronchus des rechten Unterlappens verzweigt sich in 5—6 Lappenbronchien, von denen meist die drei basalen, dem Herzen naheliegenden Bronchien in der Jugendzeit, aber auch später, vom Hilus aus befallen werden. Dieser Befall wird meist als Lungenentzündung gedeutet und die danach resultierende Bronchitis, in späteren Jahren als Restzustand einer Pneumonie gedeutet. Man kann diese Fälle bei richtiger Diagnose meist noch nach einigen Jahren durch Tuberkulostatika zur Ausheilung bringen oder zum mindesten wesentlich bessern.

Das zweite Moment, das zur Verkleinerung der Kapillaroberfläche bei der Lungentuberkulose führt, ist der Fortfall von respiratorischem Parenchym, sei es durch Phthisis, Atelektasen und durch die chronisch indurativen Prozesse, die den Heilungsprozeß ausmachen. Um den respiratorischen Bedarf des Organismus zu decken, entsteht die stärkere Beatmung noch nicht erkrankter Lungenteile, die zu entsprechender emphysematös kompensatorischer Belastung der Lunge führt, woraus sich auch wieder ein gewisser Schwund der Kapillaroberfläche ergibt. Das dritte Moment der Belastung liegt in der durch die tuberkulöse Erkrankung bedingten funktionellen Einschränkung der respiratorischen Aktion der Lunge. Hier spielen Pleuraprozesse, Zwerchfellbeatmung, Pneumothorax usw. eine so entscheidende funktionelle Rolle, daß man heute für die Beurteilung einer Lungentuberkulose auch die Feststellung der Vitalkapazität in jedem Falle mit heranziehen muß. Es sei hier im einzelnen nicht die Frage der Vitalkapazität und der Beatmung der Lungen bei der Lungentuberkulose angeschnitten; es sind das Fragen, die ihr besonderes Gewicht bei der Anlegung eines Pneumothorax, bei chirurgischer Entfernung erkrankter Lungenteile und bei der Plastik usw. haben, die naturgemäß auch von großer Bedeutung sind für die Fragen der Durchblutung einzelner Lungenlappen, die uns aber hier zu weit weg von der Frage Cor pulmonale bei Tuberkulose führen würden. Das wichtigste diagnostische Problem für die Beurteilung des Cor pulmonale wäre auch für die Lungentuberkulose eine genaue Analyse des Druckes der Arteria pulmonalis; sie würde am sichersten die Frage des Cor pulmonale lösen. Aber den Herzkatheterismus bei Lungentuberkulosen durchzuführen, wird man in der Regel nicht wagen und diese Diagnostik für die Herzfehler vom Gesichtspunkt ihrer Operabilität vorbehalten, doch wird sie von Fall zu Fall in Erwägung gezogen werden müssen, wenn es sich z. B. um die Resektion ganzer Lungenlappen handelt. Hier hat die *Bolt*sche Technik aus der *Knipping*schen Schule für die Diagnostik der Durchblutungsverhältnisse einzelner Äste der Arteria pulmonalis eine diagnostische Möglichkeit geschaffen. Man ist klinisch daher gezwungen, bei der Lungentuberkulose aus gewissen allgemeinen Zeichen die Entwicklung eines Cor pulmonale zu diagnostizieren; hier sind als Hinweise zu nennen ein gewisser Grad von Zyanose, der sich an den bläulichen Lippen und Fingernägeln zeigt, Anschwellungen der Vena jugularis, Ansteigen des Venendruckes in den Armvenen, stärkere Injektion der Venen der vorderen Brustwand etwa im Sinne eines *Stokes*schen Kragens, ferner der in der Regel leicht beschleunigte Puls und der meistens relativ niedrige Blutdruck. Die Zyanose geht meist mit einer leichten Erhöhung der Erythrozytenzahl einher und einer, wenn auch oft nur geringen Erhöhung der Viskositätswerte des Blutes. Atemnot tritt dabei nicht in Erscheinung, es sei denn nach selbst leichteren Anstrengungen und nach wiederholten Hustenstößen. Auch die Röntgendiagnostik trägt zur Erkennung des Cor pulmonale bei, wenn man Arteria pulmonalis und ihre Verzweigungen näher betrachtet in bezug auf ihre Füllung und Pulsationen.

Man wird jetzt nur noch die Frage stellen, was denn der Ausgang eines Cor pulmonale bei der Lungentuberkulose ist. Diese Frage wird sehr klar beleuchtet durch eine **pathologisch-anatomische Analyse,** die von *F. Hertes* u. *J. Widemsky* an zwei Prager Krankenhäusern (Z. ges. inn. Med. [1958]) gemacht worden ist. Die Arbeit stammt aus der I. med. Klinik der Prager Universität und aus dem Institut für Kreislaufforschung. Durch Vergleich der pathologisch-anatomischen Befunde aus den Jahren 1938 und 1954 zeigt sich, daß bei abnehmender Sterblichkeit an Tuberkulose von 32% im Jahre 1938 auf 8% im Jahre 1954 die Todesfälle am dekompensierten Cor pulmonale in beiden Krankenhäusern von 7% auf 28% in dem einen bzw. 57% in dem anderen Krankenhaus angestiegen sind. Die Todesursache war das Versagen des rechten Herzens, also des Cor pulmonale. Es ergab sich dabei, daß ein akutes Versagen viel häufiger bei operierten Fällen zu finden war (bei 26% der operierten Fälle gegenüber 9% der unoperierten Fälle). Das entspricht dem klinischen Bild des Cor pulmonale, das wir uns von den Ausgängen einer erheblichen Verkleinerung der Kapillaroberfläche der Lunge bei den operierten Fällen machen.

Man wird die Frage irgendwie zu beantworten versuchen: Wie ist das Cor pulmonale bei der Lungentuberkulose zu vermeiden. Hier spielt naturgemäß die Früherkennung und Frühausheilung der Lungentuberkulose die entscheidende Rolle. Die Frühbehandlung mit Streptomycin und Isonikotinsäure ist ebenso wichtig wie später, im Stadium beginnender Insuffizienz, die klimatische Behandlung der Tuberkulose in Kurorten, möglichst auch in Höhenkurorten. Wo die völlige Insuffizienz des rechten Ventrikels eingetreten ist, verdient die Strophanthinbehandlung des Herzens den Vorzug vor der Behandlung mit der Digitalisvolldroge. Eine beginnende Insuffizienz des rechten Ventrikels mit Tachykardie reagiert meist günstig auf eine lange klimatische Liegekur und hydrotherapeutische Verfahren.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med., Dr. paed. h. c., Dr. phil. h. c. Theodor Brugsch, Berlin-Niederschönhausen, Wahnschafferstraße 31.

DK 616.24 - 002.5 : 616.12

Aus dem Krankenhaus (Chefarzt: Dr. med. *Imre Stumpf*) des Ungarischen Landesrettungsdienstes (Generaldirektor: Dr. med. *Béla Orovecz*)

Neuere Gesichtspunkte in der dringlichen Versorgung internistischer Notfälle

von AUREL GÁBOR, KORNEL LUKÁCS und ZOLTAN PAP

Zusammenfassung: Aus dem gemeinsamen Gesichtspunkt der Dringlichkeit her besprechen Verff. drei Gruppen medizinischer Notfälle: den Myokardinfarkt, die vaskulären Hirnkatastrophen und die Lithiasen. Der Gedankengang der Dringlichkeitsmedizin wird angeschnitten, die Bedeutung der synthetischen Anschauung, sowie kleiner diagnostischer Zeichen in der Beurteilung des Allgemeinzustandes betont.

Verff. erachten den Infarktanfall für einen Schockvorgang, der erst später zu eigentlicher Herzkrankheit wird. Am wichtigsten ist die sofortige einwandfreie Schmerzstillung; der Blutdruck ist niedrig zu halten. Die Letalität des ungünstigen Krankenmaterials beträgt 21,4%. Phenothiazine spielen in der Therapie eine der Hauptrollen.

Von den vaskulären Hirnkatastrophen heben Verff. die imminenten Formen als selbständige Gruppe hervor, um ihren Belang zu betonen. Ist die Katastrophe eingetreten, kommt es entscheidend auf die Kompensationsmechanismen an, die sich therapeutisch steuern lassen. Die wichtigsten pathologischen Grundvorgänge werden besprochen und statistische Zusammenstellungen des Materials gegeben. Eine ausführliche differentialdiagnostische Verwertung der einzelnen Symptome wird dargestellt. Die vaskulären Hirnkatastrophen vertreten ebenfalls eine Art Schock. Phenothiazine bilden das grundsätzliche Therapeutikum. Die i. v. Ecolid-Verabreichung nach Goerre spielt eine wichtige Rolle.

An Hand von 509 Steinkrampfanfällen wird die Unzulänglichkeit der Narkotika dargestellt. Das richtige Verfahren ist die i.v. Gabe hoher Dosen von Spasmolytika mit nicht-narkotischen Adjuvantien.

Die Mitteilung sollte, nach Vorhaben der Verff., in erster Linie für die praktischen Ärzte und für die wachthabenden Kollegen in den Krankenhäusern vorgesehen sein. Verff. bitten um Mithilfe in der Erarbeitung der dringlichen Medizin, dieser vernachlässigten Disziplin.

Summary: From the general view-point of urgency the authors discuss the group of emergencies in medical practice. The myocardial infarction, the vascular catastrophes of the brain, and the lithiases. The thought of emergency medicine is touched upon, the significance of synthetic concept as well as of small diagnostic symptoms in the evaluation of the general condition is emphasized.

The authors consider the attack of myocardial infarction as a shock-like process which only later results in the real heart disease. Immediate alleviation of pain is most imperative. The blood-pressure must be kept low. The mortality-rate of the unfavourable series of patients is 21.4 per cent. Thiophenazone preparations play the main part in the therapy.

Among the vascular catastrophes of the brain the authors emphasize the importance of the imminent forms as an independent group. Once the catastrophe has taken place, everything depends on the compensation mechanisms which can be directed by therapy. The prominent pathological basic processes are discussed and statistical data are given. A detailed differential diagnostic evaluation of the individual symptoms is given. The vascular catastrophes of the brain are also a kind of shock. Thiophenazone preparations are the basis therapeutic agents. The intravenous administration of ecolid according to Goerre plays an important part.

With reference to 509 cases of calculous colcis the authors emphasize the insufficiency of narcotics. The adequate method is the intravenous administration of high doses of antispasmodics in conjunction with non-narcotic adjuvants.

The authors made this report chiefly for general practitioners and for hospital doctors on duty.

The authors call for cooperation in perfecting emergency medicine which has hitherto been neglected.

Résumé: Vu sous l'angle commun de l'urgence, 3 groupes spéciaux sont étudiés ici: l'infarctus du myocarde, les accidents cérébraux vasculaires et les lithiases. Les réflexes particuliers de la « médecine d'urgence » sont relatés; on souligne également l'importance d'une conception de synthèse et d'une attention stricte vis-à-vis des « petits signes cliniques » si utiles pour juger l'état général du malade.

Les auteurs considèrent l'infarctus du myocarde comme un choc qui se transforme seulement ultérieurement en maladie du cœur proprement dite. Donc necessité impérieuse d'établir une analgésie parfaite; l'hypotension peut persister. Les phénothiazines se placent en tête dans cette thérapeutique.

Parmi les accidents vasculaires du cerveau, les auteurs attachent une attention soutenue aux formes imminentes qu'ils classent dans un groupe individuel. Lorsque la catastrophe est declenchée, les mécanismes de compensations entrent decisivement en ligne de compte, on peut les diriger par le traitement. — On présente les données pathologiques fondementales ainsi que les résultats statistiques. Aussi les accidents vasculaires sont une sorte de choc, qui réclament les phénothiazines. D'après Goerre, le traitement avec l'Ecolide (par voie i. v.) peut être très utile.

Enfin, 509 observations de crises de lithiase démontrent les inconvénients des narcotiques. On propose donc l'emploi i.v. de spasmolytiques à haute dose et avec adjuvants non-narcotiques.

Cette communication s'adresse surtout au praticien et au médecin de garde dans les hôpitaux. Les auteurs demandent qu'on les aide à accumuler des expériences en « médecine d'urgence », discipline trop longtemps négligée.

I. Bemerkungen zur Problematik der medizinischen Dringlichkeit

Die Kriege unseres Jahrhunderts haben als riesige Massenexperimente an Menschen der Entwicklung der Unfallchirurgie einen unvergleichbaren Aufschwung gegeben; die zunehmende Häufigkeit der Verkehrsunfälle veranlaßte hauptsächlich die weitere Entfaltung der dringlichen Versorgungsmethoden chirurgischer Notfälle, und eine neue Disziplin, die Anästhesiologie wurde wirksam. Die entsprechende Problematik in der inneren Medizin, d. h. die dringliche Versorgung medizinischer Notfälle, kann demgegenüber noch keinesfalls als einheitlich und zuverlässig erarbeitet bezeichnet werden. Die Fortschritte der inneren Medizin beziehen sich vorzüglich auf das genaue pathophysiologische Erkennen sowie auf die präventiven und Rehabilitationsmaßnahmen; mit anderen Worten: auf die feinere Diagnostik, auf die Erforschung der Zusammenhänge und auf die Therapie im allgemeinen. Dem Komplex der medizinischen Dringlichkeit wird aber, abgesehen von gewissen Spezialgebieten, nicht die seiner Bedeutung entsprechende Aufmerksamkeit gewidmet.

So kam es u. E. zu einer paradoxen Situation. Während das pathologische Geschehen in manchen äußerst verwickelten Krankheitsvorgängen bereits einwandfrei geklärt worden und die Behandlung derselben diesen neuen Erkenntnissen durchaus angemessen ist, kommen die Folgerungen sogar einfacher pathophysiologischer Tatsachen in der entsprechenden Umwertung des dringlichen Heilverfahrens bis heute oft nicht zum Ausdruck. Während der Internist die besten, zweifelsohne zeitgemäßen Anstrengungen macht, um Organ-Invalide wieder zu lebensfreudigen, arbeitsfähigen Mitgliedern der Gesellschaft zu zaubern, steht er den allerakutesten, unmittelbar dringlichsten Fällen, nach wie vor, meistens etwas verlegen gegenüber, etwas ratlos, jedenfalls auf zum Teil überlebte Schemata angewiesen. Es fehlt ihm an wohlbegründeten, systematisierten wissenschaftlichen Ratschlägen, aber zwangsläufig auch an genügenden eigenen Erfahrungen, da diese Fälle doch nur einen zahlenmäßig und besonders arbeitsdauermäßig geringen Bruchteil seiner gesamten ärztlichen Tätigkeit ausmachen, sei es im Krankenhaus oder in der Praxis. Die Ansammlung von Erfahrungen setzt ferner ein gewisses Experimentieren voraus, was wiederum für den praktischen Arzt unmöglich, im Krankenhaus aber zugunsten der Erforschung anderer Probleme zurückgeblieben ist oder günstigstenfalls mit den letzteren gekoppelt vor sich geht.

Ursprünglich ist ein Interesse für die Problematik der Dringlichkeit da; es wird ein jeder Kollege entsprechende Erlebnisse in der Studentenzeit und auch später gehabt haben. Mit der Zeit rückt dann diese schöpfende Neugier in den Hintergrund. An ihre Stelle tritt „faute de mieux", die Entgegennahme der traditionellen Methoden, und es wird die Tatsache zur Kenntnis genommen, daß es in der Praxis des Arztes auch unvermeidliche, plötzliche Todesfälle und schwer zu behandelnde akute Erkrankungen gibt. Die betreffenden Pat. bleiben die Passiva der statistischen Bilanz, die auf der anderen Seite glänzende Heilerfolge aufweist.

Das Verlangen nach einer Zusammenfassung der Richtlinien der dringlichen Medizin bleibt dennoch erhalten. Manche Mitteilungen schneiden zwangsläufig, ja oft absichtlich diese Beziehungen ihrer Überlegungen und Ergebnisse an, vermögen aber nur äußerst selten diesen Gesichtspunkt als Leitfaden vor Augen zu halten. Die spärlich vorhandenen, hie und da neu erscheinenden Kompendien weisen ebenfalls auf diese Strebung hin *(David, Halhuber-Kirchmair, Turai* usw.). Sie sind aber meistens nur gruppierte Wiederholungen der auch sonstwo befindlichen traditionellen Auffassungen bei wenigen eigenen Ergebnissen, welche letztere leider gerade durch den Umstand gekennzeichnet sind, daß die Minuten unmittelbarer Dringlichkeit nur einen kleinen Bruchteil der Gesamtfunktion der betreffenden Klinik oder Station ausmachen.

Es fehlt also, um so zu sagen, an **Spezialisten für medizinische Dringlichkeitsfälle.** Allein die Rettungsärzte sind es, denen — in Ungarn z. B. schon seit 1887 ununterbrochen im Rettungswesen tätig — neben traumatischen Fällen auch Notfälle aller Disziplinen, insbesondere der inneren Medizin Tag für Tag in Mengen begegnen. In der Sowjetunion sind besonders nennenswerte Zusammenfassungen der ärztlichen Ersten-Hilfe erschienen, ausgesprochen für die Ärzte des Rettungswesens und der sog. „Schnellen Hilfe", jedoch nicht überwiegend aus ihrer Praxis. *Njegowskij und seine Schüler* vertreten hingegen eine neue, äußerst erfolgreiche Richtung der Wiederbelebung, im wahren Sinne des Wortes.

Die alltägliche Notwendigkeit drängt uns Rettungsärzte, die Methoden unseres Handelns auf Grund sowohl der eigenen Erfahrungen, wie der neueren Errungenschaften immer zu vervollkommnen. In den letzten 10 Jahren hat der Erfahrungsaustausch untereinander eine zielbewußte Form angenommen, und unter der geistigen Leitung von *Dr. Orovecz* (Generaldirektor des ULRD*)), *Dr. Stumpf* (derzeitiger Chefarzt des Krankenhauses), *Dr. Rácz* (ehemaliger Direktor) und anderen erfahrenen Ärzten wurde eine einheitliche und feste Stellungnahme in manchen Fragen gestaltet.

Doch fehlte uns noch die Möglichkeit zur längeren Beobachtung bzw. zur folgerichtigen Durchführung der inaugurierten Therapie. November 1956 ist aber das eigene **Krankenhaus des ULRD** (in Budapest) entstanden und seitdem mit einer med. und einer chirurg. Abt. tätig. Über dieses Krankenhaus werden wir demnächst an anderer Stelle ausführlich berichten. Hier sei nur so viel erwähnt, was zum Verständnis nötig ist.

Die innere Abt. besitzt nur 30 Betten auf der eigentlichen Station**); der wichtigste Teil der Arbeit erfolgt im Ambulatorium und auf der Übergangsstation*) Im Ambulatorium wird Tag-und-Nacht-Dauerdienst geleistet. Es sind immer wenigstens zwei Ärzte da, und wenigstens der eine ist Facharzt. Sie machen 24-Stunden-Dienst und können selber den neu eingetroffenen Pat. lange beobachten (also nicht etwa einem Wachthabenden überlassen). Die Pfleger sind aus unseren bestgebildeten Krankenwärtern sorgfältig ausgewählt und gründlich eingeschult. Sie befinden sich praktisch ununterbrochen im Ordinationsraum; sie verständigen den diensttuenden Arzt, der in 20—40 Sekunden das Ambulatorium erreichen kann. Alle diagnostisch und therapeutisch in Frage kommenden Ausrüstungen, Medikamente, Instrumente, Apparate

*) ULRD = Ungarischer Landesrettungsdienst.

**) Diese Station und Übergangsstation (vielleicht besser Abteilung zu nennen), die aus Krankenzimmern bestehen, sollen keinesfalls mit unseren Rettungsstationen verwechselt werden, wo die Rettungswagen, die Mannschaft, die Rettungsärzte, usw. stationiert sind. — Es gibt ferner im Krankenhaus auch eine Station für Betrunkene, die mit dem vorhandenen Thema nichts zu tun hat.

stehen daselbst zur Verfügung; das Röntgenlabor ist benachbart. — Die Übergangsstation ist dem Ambulatorium angekoppelt. Da bleiben jene versorgten Pat., die nicht ins Krankenhaus aufgenommen werden, wenige Minuten oder mehrere Stunden, von einer Krankenschwester überwacht, und vom Arzt regelmäßig beobachtet. Ihre Entlassung kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt erfolgen, wenn es der Zustand des Pat. und evtl. sonstige Umstände erlauben oder (je nach dem Ergebnis der Beobachtung) werden sie ins eigene bzw. in ein anderes Krankenhaus aufgenommen. Die Übergangsstation ist also prinzipiell, manchmal aber auch reihenfolgemäßig eine Zwischenstufe zwischen Ambulatorium und Krankenhaus.

Die Ärzte, denen das Ambulatorium und die Übergangsstation anvertraut sind, arbeiten auch auf der eigentlichen Krankenstation; so muß ein jeder den weiteren Verlauf der ins Krankenhaus aufgenommenen Fälle ebenfalls mitverfolgen.

Das beschriebene System ermöglicht, trotz mancher davon unabhängiger Schwierigkeiten, das eingehende Studium vom großen Themenkreis der medizinischen Dringlichkeit. Das bezieht sich sowohl auf die theoretische wie auch auf die praktische Seite. Einen Sinn zur raschen Stellung wenigstens der Gruppendiagnose in dringlichen und meistens ungewöhnlich schweren Fällen aus kleinen, sonst oft übersehenen klinischen Zeichen müssen sich unsere Internisten, die zugleich Rettungsärzte sind, bereits angeeignet haben; sie wählen von den verfügbaren diagnostischen Hilfsverfahren die wirklich notwendigen aus. So werden sogar schwierigste Diagnosen meistens in wenigen Minuten geklärt, und der Pat. erhält sofort die adäquate Versorgung. Auf die Station wird der Kranke erst dann gebracht, wenn das akute Problem gelöst und die unmittelbar bedrohliche Lebensgefahr beseitigt ist.

Auf diese Weise entwickelt sich, durch die Synthese der inneren und der Rettungsmedizin, unsere neuartige Disziplin: **die dringliche Medizin** mit ihrer diagnostischen und therapeutischen Methodik. Die Eigenart dieser Disziplin besteht in der Aufmerksamkeit, mit welcher sie sich den akuten Notfällen zuwendet und dabei eine strenge Abgrenzung verwandten Fächern gegenüber — wie Neurologie, Psychiatrie, Urologie, Laryngologie, Phthisiologie usw. — scharf ablehnt. — Das haben wir in gewisser Hinsicht mit den praktischen Ärzten gemeinsam, wie auch mit allen Kollegen, die ab und zu akute, im ersten Augenblick unklare, nichttraumatische Notfälle zu betreuen haben. Ihnen möchten wir durch die vorhandene Mitteilung eine bescheidene Hilfe leisten, obwohl die Erarbeitung der Problematik noch gar nicht zu Ende ist. Das Hauptgewicht soll daher auf die praktischen Beziehungen gelegt werden, um so mehr, da die zugrundeliegenden theoretischen Angaben ja allgemein bekannt sind; gewissermaßen neu ist aber vielleicht die Betrachtungsweise.

Wir möchten hier **drei Themenkreise** besprechen: den Myokardinfarkt, die vaskulären Hirnkatastrophen und die Lithiasen. Das Material haben wir in unserem Krankenhaus gesammelt, und zwar vom 26. 11. 56 bis 26. 12. 58, d. h. in 25 Monaten, die vom Beginn unserer Krankenhausarbeit bis deren Unterbrechung wegen Umbau vergingen.

Zuerst müssen wir aber noch einige ganz **allgemeine Bemerkungen** machen, angesichts des Gedankenganges der dringlichen Medizin:

Die synthetische Anschauung ist auf diesem Gebiete entscheidend. Nicht das Herz, das Gehirn oder die Galle ist krank, sondern der Mensch. Die Reaktionen des Gesamtorganismus bieten dem Arzt oft mehr zuverlässige Anhaltspunkte für die Diagnose, als die strenggenommenen Organbefunde. (Die Hautbeschaffenheit sagt oft mehr aus, als die Auskultation der Herztöne, der Gesichtsausdruck oft mehr, als die Untersuchung der Reflexe, die Tonfarbe des Stöhnens oft mehr, als der Urinbefund.)

Die Gruppendiagnosen sind nicht nur in der Steuerung der weiteren Differentialuntersuchungen von Belang, sondern auch in der dringlichen Therapie. Die Gruppierung der Diagnosen muß im ärztlichen Denken über medizinische Notfälle besonders auf die Therapie achtgeben. Mit anderen Worten: es muß vor allen Dingen die Differenzierung von in therapeutischer Hinsicht abweichenden Diagnosengruppen angestrebt werden! Bei einem plötzlichen, brutalen Schmerz in der Magengrube muß z. B. vorerst zwischen intrathorakalem (Myokardinfarkt, Pleuritis usw.) bzw. intraabdominalem (Magenperforation, Mastdarmkolik usw.) Vorgang unterschieden werden, weil Narkotika im ersten Falle dringend, im zweiten keinesfalls zu geben sind.

Welche Wichtigkeit dem Allgemeinzustand und den physikalischen Organbefunden auch zukommt, kann und darf der Arzt von heute auf die Durchführung gewisser Spezialuntersuchungen gar nicht verzichten, ja, diese müssen womöglich immer vorgenommen werden: Die Punktion der Zisterne, die Spiegelung des Augenhintergrundes, EKG, Katheterisierung können auf unserem Ambulatorium in jedem beliebigen Augenblicke durchgeführt werden; ohne sie käme man oft nicht aus. Selbstverständlich kommt es aber gar nicht in Frage, daß der Internist zu diesen Eingriffen einen anderen Spezialisten in Anspruch nähme und sein Eintreffen abwartet. All dies gehört der dringlichen Medizin an.

Die Dringlichkeit des Notfalles läßt die ausführliche, in allen Einzelheiten genaue Untersuchung des Patienten meistens nicht zu. Diese muß aber, sobald möglich, unbedingt nachgeholt werden.

Die Diagnose „ex iuvantibus" dürfen wir nicht unterschätzen, immer beachtend jedoch, daß der versuchsweise Eingriff nicht mit der Gefahr einer noch mehr erschwerten Diagnose oder sogar eines therapeutischen Fehlschlages einhergehen darf.

Ebenso wie diagnostisch, so ist auch therapeutisch die synthetische Anschauung entscheidend wichtig. Eine Dringlichkeit besteht immer in erster Reihe in bezug auf den Gesamtorganismus. Die Erfahrungen der Traumatologie müssen auf unser Fach befruchtend einwirken und die Auffassung verallgemeinern, daß die meisten endogenen Katastrophen ebenfalls „schockierende Agentien" sind. Die Bekämpfung dieses endogenen Schocks ist eine der wichtigsten Aufgaben in Notfällen; es sei denn durch Lösung des Krampfes, durch Dämpfung der Reaktionen oder gar durch intraarterielle Transfusion. Es dürfte auch einleuchtend sein, daß dem Zeitfaktor eine riesige Bedeutung zukommt. Die Verzögerung der Einleitung der Therapie um einen Tag bei einer einfachen Pneumonie kann nur ausnahmsweise so schwerwiegende Folgen haben, wie nur 10 Min. oft beim Myokardinfarkt!

Nie nur formell denken! Die frühdiagnostischen und dringlich-therapeutischen Schemata erleichtern zwar die Orientierung; in der Betreuung von Notfällen ist es aber noch wichtiger als in der stationären Arbeit, daß der Arzt den Werdegang, die pathophysiologische Struktur, die Zusammenhänge und die Aussichten des gesamten Krankheitsbildes ganz klar und anschaulich vor Augen hat, und immer genau weiß, wie, warum, was er tut.

Es geht daraus hervor, daß die Reihenfolge der Eingriffe und die zeitlichen Abstände derselben voneinander strenge, aber immer nur für den gegebenen Fall erwählte Regeln haben.

Zum Schluß dieses Kapitels noch eine kühne Aussage: Die Lebenserhaltung unserer Mitmenschen hängt weniger von der Vollkommenheit der mechanisierten medizinischen Instrumente oder von der Anzahl der Laboratoriums-Untersuchungen ab, als vielmehr von der Art und Weise, wie die praktischen Ärzte auf ihrem Gebiete und die wachthabenden Ärzte im Krankenhaus Notfälle zu betreuen verstehen. Wir bitten um die Hilfe und Unterstützung aller Kollegen beim Ausbau unserer Disziplin: der dringlichen Medizin.

(Fortsetzung folgt)

Anschr. d. Verff.: Drr. med. A. Gábor, K. Lucács u. Z. Pap, Krankenhaus d. Ungarischen Landesrettungsdienstes, Budapest V., Markó U. 22.

DK 616 - 035.9

Aus dem Institut für Kinderpflege der Universität Neapel „Real Casa Santa dell'Annunziata" (Direktor: Prof. Dr. med. *Giulio Murano)*

Über die Prophylaxe des Kernikterus mit Kortikosteroiden

von GIULIO MURANO

Zusammenfassung: Nach Besprechung der bisherigen Kenntnisse über die Ätiopathologie des Kernikterus unter Herausstellung der Wichtigkeit der indirekten Bilirubinämie als bestimmenden Elements und der Gewebshypoxie als mitwirkenden Faktors für das Zustandekommen der enzephalischen Veränderungen beschreibt der Verfasser, wie diese Zunahme des indirekten Pigments einerseits an den pathologischen Zustand der Hyperhämolyse und andere Male an eine gesteigerte funktionelle Leberinsuffizienz für die Enzymprozesse zur Bildung von Bilirubin-Glukuronverbindungen gebunden sein kann.

Unter Betonung der grundsätzlichen Erkenntnis, daß die Prophylaxe des Kernikterus im wesentlichen die Ausmerzung des neurotoxischen indirekten Bilirubins zum Ziele hat, erinnert der Verfasser daran, daß die Blutaustauschtransfusion eben auch diesen Zweck der Auswaschung des Pigments aus dem peripheren Blut des Neugeborenen anstrebt und kommt zu dem Schluß, daß die Kortikosteroide in dieser Richtung eine glänzende Wirkung entfalten können.

Tatsächlich würde der Bilirubinstoffwechsel durch die Kortikosteroide derart beeinflußt, daß sie den Bilirubinspiegel senken oder die Bilirubinbildung verhindern oder aber die Leberfunktion anregen zur Überführung des indirekten Pigments in leicht ausscheidbare Glukuronverbindungen.

Die Wirksamkeit der Cortisontherapie bei der Prophylaxe des Kernikterus bestehe aber auch in ihrem inhibitorischen Effekt bei der Hyperhämolyse immunologischer Natur und in ihrer antiphlogistischen Aktion auf die Leber mit choleretischem Effekt, der äußerst nützlich erscheint, um das Aufkommen des Syndroms der „eingedickten Galle" zu vermeiden, das sich nicht selten im Gefolge der Blutaustauschtransfusion einstellt.

Summary: After discussing the hitherto obtained knowledge on the aetiopathology of the kernicterus, with especial reference to the importance of indirect bilirubinaemia as determining factor, and of the tissular hypoxia as cooperating factor for the origin of encephalitic alterations, the author describes how this increase of indirect pigment can be connected with the pathological condition of the hyperhaemolysis and in other cases be connected with an increased functional insufficiency of the liver for the encymatic processes of the formation of bilirubinglucuronic compounds.

Emphasizing the principal knowledge that the prevention of kernicterus chiefly aims at eliminating the neuro-toxic indirect bilirubin, the author reminds us that the blood-exchange transfusion also aims at this purpose of washing out the pigment from the peripheral blood of the newborn baby and comes to the conclusion that the corticosteroids exert an excellent effect in this direction.

In fact the corticosteroids influence the bilirubin metabolism to such an extent that they lower the bilirubin level or avoid the formation of bilirubin, or stimulate the liver function so that the indirect pigment is transformed into readily excretable glucuronic compounds.

The effectiveness of cortisone therapy in the prevention of kernicterus is also seen in its inhibitory effect in cases of hyperhaemolysis of immunobiological nature, and in its antiphlogistic action on the liver with choleretic effect which appears to be extremely useful in order to avoid the occurrence of the syndrome of the "thickened bile" which not infrequently occurs as the consequenze of a blood-exchange transfusion.

Résumé: L'auteur discute d'abord les connaissances acquises jusqu' à maintenant sur l'étiopathie de l'ictère nucléaire de *Schmorl* en soulignant l'importance de la bilirubinémie indirecte en tant qu'élément déterminant et celle de l'hypoxie tissulaire qui joue un rôle dans la naissance des altérations encéphaliques. Puis l'auteur décrit comment cette augmentation du pigment indirect peut être liée d'une part à l'état pathologique de l'hyperhémolyse et d'autre part à une aggravation de l'insuffisance fonctionelle du foie responsable du mécanisme des enzymes qui est à l'origine de la formation des composés bilirubine-glycurone.

Il est fondamental, comme le souligne l'auteur, de savoir que la prophylaxie de l'ictère nucléaire de *Schmorl* vise surtout à la destruction totale de la bilirubine indirecte neurotoxique. En outre, l'auteur attire l'attention sur le fait que la transfusion sanguine totale chez le nouveau-né a précisément pour but le lavage du pigment du sang périphérique. Il conclue que les corticostéroïdes exercent un excellent effet dans ce sens.

En effet, les corticostéroïdes exerceraient sur les échanges de bilirubine l'influence suivante: ils abaisseraient le taux de la bilirubine, ou empêcheraient la formation de bilirubine, ou bien ils stimuleraient la fonction du foie tendant à faire passer le pigment indirect dans des combinés de glycurone facilement éliminables.

Mais l'efficacité de la thérapeutique à la cortisone dans la prophylaxie de l'ictère nucléaire de *Schmorl* consisterait aussi en son effet inhibitoire dans l'hyperhémolyse de nature immunologique et en son action anti-phlogistique sur le foie accompagnée d'un effet cholérétique qui apparaît extrêmement utile pour empêcher l'apparition du syndrome de la „bile visqueuse" qui se produit fréquemment à la suite de la transfusion du sang.

Interessant und zahlreich sind die Beiträge zur Pathogenese des Kernikterus, welcher anatomisch-histologisch von *Orth* und dann von *Schmorl* beschrieben und im wesentlichen als Spielart der hämolytischen Neugeborenenerkrankung betrachtet wurde.

Auch die pathogenetischen Hypothesen (Gewebshypoxie durch rasch zunehmende Anämie, Zellschädigung durch Infarkte mit intravasalen Agglutinationsthromben von Erythrozyten, zytotoxische Veränderungen durch freiwerdende Produkte der Antigen-Antikörperreaktion besonders in der Leber, mögliche Antigen-Antikörperreaktionen in der Gehirnsubstanz selbst) der verschiedenen Forscher sind bekannt *(Wiener u. Mitarb., Darrow u. Mitarb., Doorman u. Mitarb., Vaughan, Bessis, Lieberman u. Mitarb., Dereymaeker, Tortora, Sansone, Malaguzzi-Valeri* u. a.). Diese von uns vor einigen Jahren diskutierten und kürzlich von *Lathe u. Mitarb.* wieder erwähnten Hypothesen haben heute eigentlich nur noch historischen Wert, nachdem man die überragende Rolle der plasmatischen Bilirubinquote erkannt hat.

Neuere Untersuchungen *(Claireaux u. Mitarb.)* haben bestätigt, daß das bei Kernikterus gefundene Pigment mit dem Bilirubin identisch ist, während *Schmorl* und *Bevis* einen anderen Pigmenttyp annahmen. An Tieren, welche unfähig sind, Pigment in seine wasserlösliche Form umzuwandeln und so auszuscheiden, wurde weiterhin experimentell festgestellt *(Küster* u. *Krings, Fröhlich* u. *Mirsky, Lathe, Waters* u. *Britton, Johnson u. Mitarb.),* daß parenteral zugeführtes Bilirubin die Gehirnsubstanz mehr oder weniger intensiv färbt bei gleichzeitiger neurotoxischer Wirkung. Wie Forschungen in vitro ergaben *(Day, Lathe. Bowen* u. *Waters),* scheint diese Toxizität in eine Störung der Gewebsoxydation gebunden zu sein, die nach *Zetterstrom u. Ernster* in einer Blockierung der

oxydativen Phosphorylierungen zum Schaden der Mitochondrienstruktur besteht.

Natürlich wäre der Übergang des Pigments aus dem Blutstrom in das zerebrale Gewebe von der Permeabilität der vom Pigment selbst gestörten *(Lathe)* Blut-Gehirnschranke abhängig; doch sollen gleichsinnig andere Faktoren einwirken, z. B. Unreife der Kinder, Hypoxämie, Verabreichung bestimmter Sulfonderivate, besonders ein hoher Anteil an Plasmabilirubin. Verschiedene Forschungen *(Meyer, Mollison u. Mitarb., Hsia, Crosse, Bound, Telfer, Perl, Brown* u. *Zuelzer, Sansone, Malaguzzi-Valeri* u. a.) ergaben, daß nur Bilirubinanteile von mehr als 18—25 mg% das Pigment eindeutig im Nervengewebe zu fixieren vermögen, und zwar in Zusammenhang mit einem gewissen „Bilirubindruck" *(Lathe)*, der eben von der Menge des freien, d. h. nicht an die Serumproteine gebundenen Pigments abhängt.

Interessante Untersuchungen von *Claireaux, Cole* u. *Lathe* ergaben, daß weniger die Quantität als vielmehr die Qualität des Bilirubinpigments für das Zustandekommen der enzephalischen Schädigung verantwortlich ist. Tatsächlich sind Affinität zu den nervösen Gewebslipoiden und Neurotoxizität besonders charakteristische Eigenschaften des indirekten Bilirubins, während auch hohe Anteile direkten Bilirubins (d. h. Glukuronverbindungen des Pigments), wie sie beispielsweise bei Atresie der Gallenwege beobachtet werden, keine Schädigung der Nervenstrukturen bewirken.

Cole u. *Lathe, Billing, d'Overbeck, Klastin, Schmid, Talafant, Gambigliani-Zoccoli* haben nun bekanntlich gezeigt, daß die Umwandlung des indirekten Bilirubins in Glukuronverbindungen (wasserlöslich, atoxisch und leicht ausscheidbar) in der Leber unter Einwirkung der glukuronisierenden Uridinenzyme stattfindet. Über diesen Prozeß gibt uns der reife Organismus Aufschluß, der eine auf das Zehnfache gesteigerte, aus der Erythrozytenmauserung stammende Menge von indirektem Bilirubin in verhältnismäßig kurzer Zeit zu bewältigen vermag.

Beim Neugeborenen dagegen bestehe, wenn auch nur vorübergehend, eine gewisse Insuffizienz dieser Leberfunktion, welche auf eine mangelnde Enzymtätigkeit zurückzuführen sei. Versuche in vitro *(Lathe* u. *Walker, Dutton* u. *Greig, Grodsky u. Mitarb.)* haben diesbezüglich bewiesen, daß ein Zusatz von Uridinglukuronphosphorsäure den Prozeß der Bilirubinbindung an Glukuron nennenswert beeinflußt. Die Insuffizienz der diesbezüglichen Lebertätigkeit ist von verschiedenen Verfassern in neueren Arbeiten nachgewiesen worden. *Billing u. Mitarb.* stellten bei Neugeborenen eine erhebliche Reduktion (auf manchmal weniger als 1% der Norm) des Leberclearance für Bilirubin fest; *Lathe* wies die niedrigen Pigment- und Glukuronsäurekonzentrationen in Gallenblasen von Neugeborenen nach, die in den ersten 48 Stunden starben; *Vest* stützt sich auf das ungenügende Ausscheidungsvermögen für Azetylamid in Form von Glukuronverbindungen bei Neugeborenen, und endlich bringen verschiedene Verfasser (unter ihnen *Brown u. Mitarb., Kers* u. *Lewy, Lathe* u. *Walker)* den Nachweis der sehr mangelhaften Glukuronisierungsfähigkeit der Leber bei Föten und Neugeborenen verschiedener Tierarten und auch des Menschen.

Da — wie wir andernorts feststellten — in physiologischer Hinsicht kein enges zeitliches und größenmäßiges Verhältnis zwischen Erythrozytenzerfall des Neugeborenen und Bilirubinspiegel besteht, geben uns die besonderen Leberfunktionsverhältnisse Aufschluß über die sogenannte physiologische Hyperbilirubinämie des Neugeborenen. Sie ist von verschiedenem Ausmaß und Dauer, abhängig vom Körpergewicht, vom Reifegrad und auch vom Bilirubinblutspiegel bei der Geburt und dem Bilirubinspiegel des Nabelschnurblutes, und eben charakterisiert durch den überwiegenden Anteil des indirekten Pigments *(Hirsch, Schiff, Lepehne, Vest, Auricchio, Mormone* u. *Martucci)*.

Die Hyperbilirubinämie des Neugeborenen kann sich in pathologischen Fällen ausgesprochen verstärken, sei es durch gesteigerte Hämolyse, sei es durch das Fortbestehen bzw. die Verschlechterung der funktionellen Insuffizienzlage der Leber. Folge davon ist die Anhäufung im Organismus von indirektem, neurotoxischem Pigment, dessen Übergang ins Nervengewebe manchmal durch Einwirkung von Faktoren erleichtert wird, welche die Permeabilität der Blut-Gehirn-Schranke beeinflussen.

Hinsichtlich der Bedeutung der pathologischen Hyperhämolyse für das Zustandekommen der erhöhten indirekten Bilirubinämie, fehlt es in der Literatur nicht an Beiträgen, welche beweisen, daß die Entwicklung eines Kernikterus beim Neugeborenen nicht nur auf Grund einer hämolytischen Anämie durch mütterliche Isoimmunisierung gegenüber den Antigenen Rh, A, B oder andere Faktoren bei heterospezifischer Gravidanz möglich ist, sondern auch auf Grund erworbener hämolytischer Anämie immunologischen Typs durch Auto- oder Hetero-Antikörper (interessant sind die elektroenzephalographischen Beobachtungen von *Sansone)*, wegen angeborener hämolytischer Anämien mit oder ohne Rundzellenvermehrung *(Dacie, Brafield* u. *Reef, Betke, Matteucci)* und wegen sekundärer hämolytischer Anämieformen nach Gebrauch von mehr als 10—20 mg von Naphthochinonen mit Vitamin-K-Wirkung *(Gasser, Allison, Laurance, Meyer* u. *Angus, Bound* u. *Telfer* u. a.).

Die Veröffentlichungen über die Bedeutung der funktionellen Leberinsuffizienz bei der Entstehung der indirekten, nicht hämolytischen Hyperbilirubinämie klären darüber auf, daß der Kernikterus beim Neugeborenen nicht nur wegen Unreife auftreten kann *(Zuelzer* u. *Mudgett, Aidin u. Mitarb., Govan* u. *Scott, Claireaux u. Mitarb., Sacrez u. Mitarb., Rossier* u. *Michelin, Lelong, Sansone, Malaguzzi-Valeri, Perl* u. a.), sondern auch in kongenitalen, familiären, nicht hämolytischen Formen, hauptsächlich als *Crigler-Najjar*-Typ *(Schwarz-Tiene, Childs* u. *Najjar, Rosenthal u. Mitarb.)*, als Hyperbilirubinämie im Gefolge von Virushepatitis *(Chaptal u. Mitarb., Bodian u. Mitarb., Martoni, Ehrlich u. Ratner)* oder bei Infektionsprozessen anderer Natur *(Zuelzer* u. *Mudgett, Zimmermann* u. *Yanet, Biemond* u. *Creveld)* sowie bei Syndromen mit Riesenzelleinschlüssen *(Kinney* u. *France)*, und weiter in seltenen Fällen von kongenitalem Myxödem *(Akerren, Christensen, Kaplan, Grumbach* u. *Benaim)*.

Beim Bestehen einer Hyperbilirubinämie des indirekten Typs mit oder ohne gesteigerte Hämolyse kann schließlich die Lokalisation des Pigments im Nervensystem durch Faktoren begünstigt werden, welche der Permeabilität der Blut-Gehirn-Schranke zu stören geeignet sind. Außer der Unreife des Subjekts *(Cross u. Mitarb.)* fanden unter derartigen Faktoren besondere Beachtung: die mehr oder weniger intensive Gewebshypoxie *(Govan* u. *Scott, Lelong* u. a.) — häufig in Beziehung zum Geburtsverlauf und zur eventuellen Verabfolgung von Sulfafurazolderivaten. Auch ohne eine Steigerung der Hämolyse auszulösen und ohne die Enzymfunktion der Leber bei den Glukuronisierungsprozessen aufzuheben, sollen die Sulfafurazolderivate direkt oder indirekt die Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke durch Erhöhung des „Bilirubindruckes" (d. h. des freien Anteils an indirektem Bilirubin) beeinflussen, und zwar durch ihre Fixierung an die Plasmaalbumine *(Silverman u. Mitarb., Bowen u. Mitarb., Johnson* u. *Day, Lathe* u. *Walker)*.

Nach dem Versuch, Glukuronsäure zu verabreichen *(Danoff u. Mitarb., Arias u. Mitarb.)* — Therapie, die andere Verfasser *(Johnson u. Mitarb., Schmidt u. Mitarb.)* wegen ihrer Toxizität ablehnen — und nach der intravenösen und intratibialen Anwendung von Polyvinylpyrrolidon („Periston N") mit noch umstrittenen und gar nicht einstimmigen Ergebnissen *(Halfpap* u. *Natalis, Damerow)*, wird allgemein angenommen, daß eine Minderung des Serumanteils des indirekten Bilirubins nur durch Blutaustausch mittels Transfusion erreicht werden kann. Diese Methode sei von prophylaktischem Wert gegen das Auftreten des Kernikterus, da sie nach den Ergebnissen von *Lath* u. *Brown u. Mitarb.* die allmähliche Drainage des Pigments bis in die Peripherie der extravaskulären Räume garantiere. In der Tat ist das Verfahren bei einem

Bilirubin-Mittelwert von 5 mg% im Nabelschnurblut oder 18—22 mg% im Neugeborenenblut in den allerersten Tagen nach der Geburt indiziert.

In letzter Zeit haben wir in dem von mir geleiteten Institut Untersuchungen über die Anwendung von Kortikosteroiden beim Neugeborenenikterus durchgeführt. Sie bewiesen, daß die Verabreichung von Prednison per os und Prednisolon intramuskulär (in mittlerer Tagesdosis von 5—10 mg für die Dauer von 5—10 Tagen) eine Verringerung der Totalbilirubinwerte bewirkt ohne die Gewichtskurve zu beeinflussen. Und zwar sank besonders der indirekte Bilirubinanteil mit dementsprechendem relativem Anstieg der direkten Bilirubinfraktion (Methode von *Malloy u. Mitarb.*, modifiziert von *Jirsova u. Mitarb.*). Die Ergebnisse dieser — von meinen Mitarbeitern *Auricchio S., Martucci, Mormone und mir* bereits veröffentlichten — Forschungen sind besonders augenscheinlich, wenn man die Bilirubinkurven mit den Prozentanteilen der beiden Fraktionen behandelter mit denen nichtbehandelter Fälle vergleicht (Abb. 1 und 2). Ebenso interessant ist ein

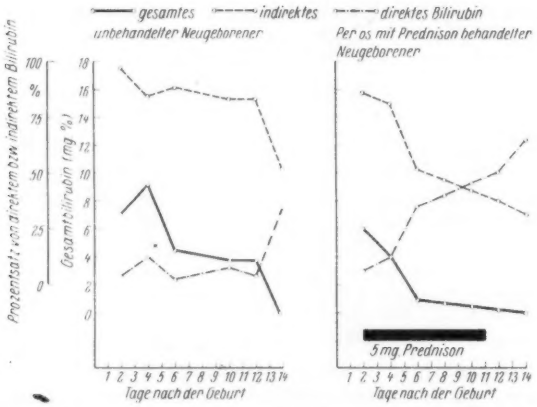


Abb. 1: Bilirubinblutkurven mit Prozentsätzen an indirektem und direktem Bilirubin bei zwei Neugeborenen; davon eines n i c h t und das zweite mit Prednison oral vom 2. Lebenstag ab behandelt.

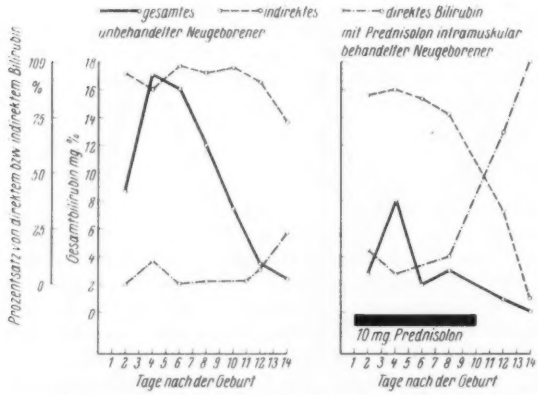


Abb. 2: Bilirubinblutkurven mit Prozentsatz des indirekten und direkten Bilirubins zweier Neugeborener, davon eines zur Kontrolle unbehandelt und das zweite mit Prednisolon intramuskulär vom ersten Lebenstag an.

Vergleich des Kurvenverlaufs der Mittelwerte des indirekten Bilirubins einer Gruppe von 15 behandelten Neugeborenen mit den Kurven von 15 nichtbehandelten Kontrollfällen, unter Berücksichtigung der nicht brauchbaren Fälle (Abb. 3). Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Cortisonverabreichung und Bilirubinspiegeländerungen, noch bedeutsamer jedoch, erscheint der Befund im Einzelfall (Abb. 4), bei dem nach Absetzen des Prednisons zwecks Kontrolle am dritten Tag ein Anstieg der totalen Bilirubinblutwerte festzustellen ist, und zwar mit plötzlichem Anstieg des indirekten Anteils und relativer Senkung des direkten Pigments.

Es ist interessant, daß wir dieselben Ergebnisse registrierten bei anderen Fällen von Icterus neonatorum — klinisch auffallend wegen seines frühzeitigen und heftigen Auftretens —, wenn er auch nicht immer klar auf einen pathologischen Faktor rückführbar war. Die Fälle von Abb. 5 wurden als Ausdruck einer exaltierten und vorzeitigen Erythrozytenzerstörung, die Fälle von Abb. 6 als Verschlimmerung der insuffizienten Bilirubinumwandlung der Leber aufgefaßt.

Wie aus den Kurven hervorgeht, hat in beiden Fällen die frühzeitige Verabreichung von Prednisolon (15—20 mg pro die

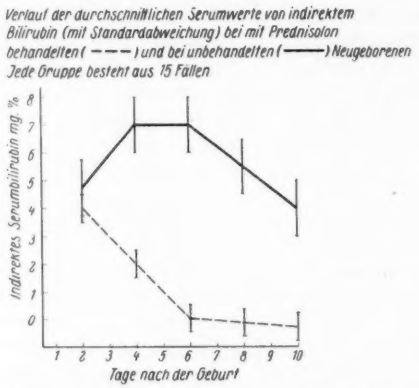


Abb. 3: Mittelwerte des indirekten Bilirubins bei einer Kontrollgruppe von 15 Neugeborenen und einer Gruppe von weiteren 15, die 10 Tage lang mit 10 mg wasserlöslichen Prednisolons intramuskulär behandelt wurden. Die Standardfehlerabweichungen wurden bei den vertikalen Linien berücksichtigt, so daß das Ergebnis dadurch noch an Bedeutung gewinnt.

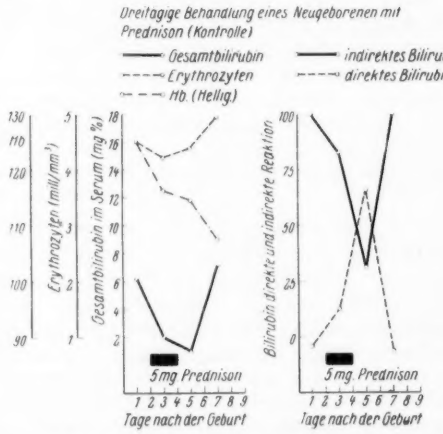


Abb. 4: Neugeborenes, oral mit Prednisolon nur 3 Tage lang behandelt. Der Zusammenhang zwischen Cortisonverabreichung und Bilirubinspiegel ist augenscheinlich; steigen doch die Werte des indirekten Pigments mit Aussetzen des Präparats bis zu nahezu 100% an.

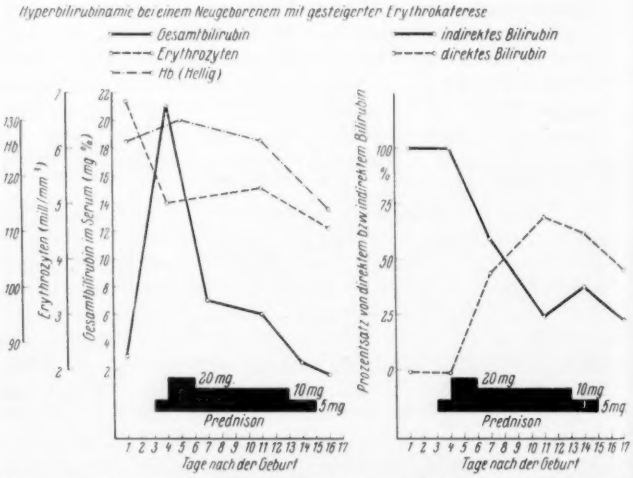


Abb. 5: Neugeborenes mit ausgesprochener Hyperbilirubinämie (indirekten Typs), die am 2. Lebenstag 21 mg% erreicht und auf vorzeitige Erythrozytenmauserung zurückzuführen ist (Test von Coombs negativ, daher keine Neugeborenen-Hämolysekrankheit). Verabreichung von Prednison (20 und später 10 mg täglich) bewirkt eine steile Abnahme des totalen Bilirubins und eine ansehnliche Verminderung des indirekten Pigments bei einer Zunahme des Anteils an gebundenem Bilirubin.

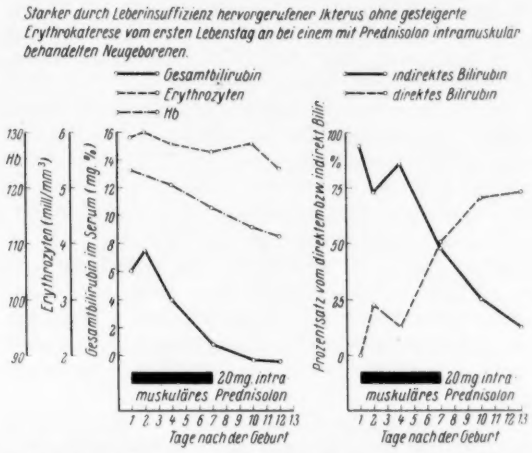


Abb. 6: Neugeborenes mit vorzeitigen und intensiven klinischen Zeichen von Bilirubin, größtenteils indirekten Typs, wegen einwandfrei enzymatischer Leberinsuffizienz. Die tempestive Verabreichung von Prednisolon (20 mg täglich) intramuskulär bewirkte das rasche Abklingen der klinischen Symptome mit Abnahme des totalen Blutbilirubins und des indirekten Pigments bei gleichzeitigem proportionellem Anstieg des direkten Bilirubins.

i.m. für einige Tage) das Blutbilirubinbild rasch und glänzend modifiziert unter gleichzeitiger günstiger Beeinflussung des klinischen Befunds und des Allgemeinzustands.

Hinsichtlich des Mechanismus, mit dem die Kortikosteroide quantitativ und qualitativ die physiologische Bilirubinämie des Neugeborenen modifizieren (wie wir schon anderswo ausführten), glauben wir annehmen zu können, daß diese Substanzen die Fähigkeit der Leber zur Bildung von Glukuronverbindungen anregen, zumal diese Fähigkeit in den ersten Tagen des extrauterinen Lebens mehr oder weniger gering ist. Diese Annahme gilt, obwohl die kürzlichen Beobachtungen von *Katz u. Mitarb.* über die Abnahme der Hyperbilirubinämie durch Einwirkung dieser Hormone in einigen Fällen von Verschlußikterus der Gallenwege infolge von Pankreastumoren, zur Annahme verleiten könnte, daß die Cortisone den komplizierten Prozeß der Bilirubingenese verhindern.

Unsere Hypothese, welcher das Verschwinden oder die zum Teil sehr rasche Zunahme der Glukuronderivate des Bilirubins proportionell zum Abfall der Werte des indirekten Pigments zugrunde liegt, wird durch die interessanten Forschungen über die histologisch-chemischen Veränderungen durch Kortikosteroide bestärkt, welche deren Einwirkung auf die feine Struktur der Leberfunktion und ihren Stoffwechsel verraten *(Reinicke* u. *Kendal, Baker u. Mitarb., Bracali* u. *Spigolon)*. Beweisend für sie ist der Einfluß dieser Kortikosteroide auf die bilirubintransformierende Leberfunktion *(Franzini* und *Perolini)*, die bei der Hepatitis infectiosa derartig beeinträchtigt ist, daß als Restzustand des Infektionsprozesses eine zeitweilige und manchmal dauernde indirekte Hyperbilirubinämie zurückbleibt *(C. Malaguzzi-Valeri)*.

Auf pathologischem Gebiet könnte daher die Anwendung von Kortikosteroiden außerordentlich wirksam sein bei Hyperbilirubinämie des Neugeborenen, und zwar bei Formen, die auf Hyperhämolyse des immunologischen Typs zurückzuführen sind, wie wir in zwei bereits anderweitig besprochenen Fällen von hämolytischer Neugeborenenerkrankung wegen mütterlicher Isoimmunisierung gegen das System AB0 (Abb. 7 und 8) feststellen konnten. Bei diesen pathologischen Hyperbilirubinämien würde nicht nur die Enzymfunktion der Leber zur Verarbeitung (über die Glukuronverbindungen) der Hauptmenge des gebildeten indirekten Bilirubins stimuliert, sondern höchstwahrscheinlich würde auch der für die Hyperhämolyse verantwortliche immunologische Prozeß inhibiert. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß in der Literatur diesbezügliche interessante Beiträge nicht fehlen, sei es auf klinischem Gebiet (z. B. *Dameshek* u. *Schueler, Davidson u. Mitarb., Mallarme' u. Mitarb., Marmont u. Mitarb.* über die erworbenen hämolytischen Anämien immunologischen Typs), sei es auf experimentellem Gebiet (z. B. *Piovella* u. *Formaggio* sowie *Massei* u. *Marinai* über die experimentelle hämolytische Anämie durch Immunserum), aus denen hervorgeht, wie wirksam die Kortikosteroide die Hämolyse verringern und das Blutbild bessern. Ebenso bezeichnend sind die Befunde von *Mayer* u. *Ducas, Perin, Doerner u. Mitarb., Geppert u. Mitarb., Garzon* u. *Linares, Holmstrom, Moulinier, Bakova* über die anti-

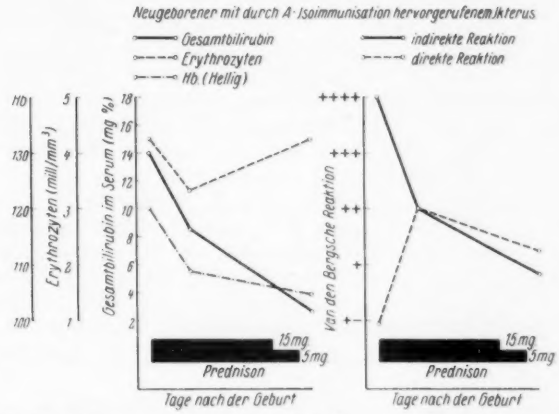


Abb. 7: Neugeborenes mit hämolytischer Anämie wegen Isoimmunisierung gegen mütterliches Antigen A und intensivem Ikterus (Bilirubinblutspiegel 14,4 mg% indirekten Typs in den ersten 12 Lebensstunden). Bei frühzeitiger Anwendung von Prednison geht die Hyperhämolyse zurück, ebenso das totale Bilirubin und der indirekte Pigmentanteil, während die direkte Bilirubinquote langsam ansteigt.

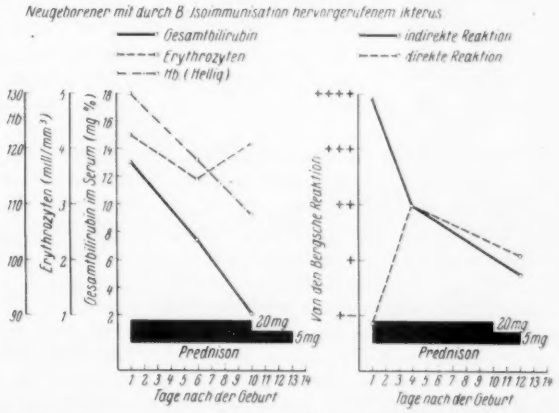


Abb. 8: Neugeborenes mit hämolytischer Anämie wegen mütterlicher Isoimmunisierung anti-B und intensivem Ikterus (Bilirubin im Blut 13,5%, alles indirekten Typs, in den ersten 12 Lebensstunden). Bei sofortiger Verabreichung von Prednison beobachtet man Reduktion der Hämolyse, Absinken des totalen Bilinrubinspiegels und des indirekten Pigmentanteils mit proportionellem Anstieg der direkten Bilirubinquote.

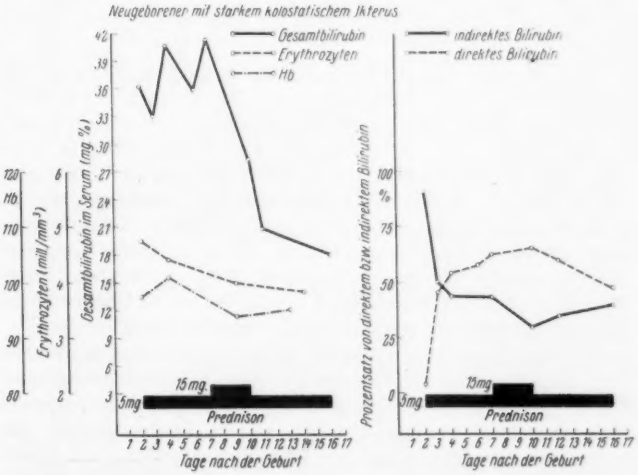


Abb. 9: Neugeborenes mit frühzeitigem und intensivem Ikterus des cholostatischen, pseudodeformativen Typs (Bilirubinblutspiegel 38 mg% mit 20% direktem Pigment und mit Hypocholie am 3. Lebenstag). Sofortige Anwendung von Prednison bewirkt ein klares Absinken des totalen Bilirubins im Blut; gleichzeitig geht der indirekte Pigmentanteil zurück, während der Prozentsatz des direkten Bilirubins proportionell ansteigt.

hämolytische Wirkung von Cortison in Verbindung mit Blutaustausch oder kleinen wiederholten Bluttransfusionen bei der hämolytischen Krankheit des Neugeborenen.

Bei den nicht hämolytischen aber doch schädigenden Hyperbilirubinämien der Neugeborenen mit verschiedener Ätiologie der einzelnen Fälle (wie schon angedeutet), bei denen es allmählich auch zu einem cholostatischen Pseudo-Deformations-Ikterus kommen kann *(Chaptal u. Mitarb., Hsia u. Mitarb., Ladd u. Gross, Harris u. Mitarb., Bodian u. News, Martoni* usw.), kann die rechtzeitige Verabreichung von Cortison — wie wir in einem Fall (Abb. 9) beobachten konnten — wirklich ausgezeichnete Ergebnisse haben, und zwar nicht nur durch ihren Einfluß auf die Glukuronbindungen des indirekten Bilirubins, sondern auch durch ihren antiphlogistischen und choleretischen Effekt. Diesbezüglich finden sich in der Literatur wertvolle Beiträge *(Franzini u. Ferolini, Heilmeyer u. Mitarb., Caroli u. Mitarb., Barbera, Patterson u. Mitarb.)*, aus denen hervorgeht, wie die Kortikosteroide die Bilirubinämie beeinflussen, indem sie die Permeabilität der sogenannten Heilmeyerschen Schranke durch Abschwächung oder Aufhebung der phlogistischen Mesenchymprozesse ändern sowie die Gallenausscheidung quantitativ und gleichzeitig die Konzentration des Bilirubins in der Galle erhöhen.

Man versteht daher, wie die speziellen Zustände des intrahepatischen Ödems der „serösen Entzündung" mit „trüber Schwellung" vermieden oder modifiziert werden können; *Lathe u. Mitarb.* hielten diese Zustände für determinierende Faktoren des „Syndroms der eingedickten Galle", das jedoch bekanntlich auch beim hyperhämolytischen, mit Blutaustausch behandelten Ikterus sekundär auftreten kann. Wir erinnern hierbei daran, daß auch einige wenige Fälle beschrieben wurden *(Svilikos u. Verdura, Martone)*, bei denen Cortison mit beachtlichem Erfolg zum Zweck der Cholerese angewandt wurde.

Schließlich dürfen wir die Möglichkeit nicht übersehen, daß die Kortikosteroide eine günstige prophylaktische Wirkung beim Kernikterus durch Besserung der Toleranz des Subjekts gegen Hypoxie ausüben können, und zwar mittels komplizierter metabolischer Vorgänge, welche den Gewebsschaden mindern. Es sei hier nur daran erinnert, welche Bedeutung beim Zustandekommen der Kern-Ikterus-Schäden der Gewebshypoxie beigemessen wird, sei es über die Leber mit folgenden metabolischen Störungen bis zum Koma mit Hyperammonämie *(Eiseman u. Mitarb., Bessman u. Mitarb., White u. Mitarb., M. Dermott u. Mitarb., Philipps u. Mitarb.)*, die für die neurologischen Veränderungen verantwortlich gemacht wird *(Diamont u. Mitarb., Clemmens u. Mitarb., Gorter u. Mitarb.)*, sei es im Gehirn selbst mit spezifischen oxydoreduktiven Zellstörungen, wie sie *Soeken* in einer neuen Monographie wieder hervorgehoben hat. Diese Gewebshypoxie trete besonders häufig bei Unreife auf *(Clemmens u. Mitarb., Govan u. Scott, Hallez, Lelong)*.

Andererseits wird hervorgehoben, daß die Kortikosteroide und die Nebennierenrindenpräparate, die klinisch in einzelnen Fällen von Leberkoma *(Joubaud)* wirksam erschienen, experimentell einen beachtlichen Einfluß auf die metabolische Aktivität der Leber ausüben, indem sie besonders die Glykogenneubildung — und zwar zuungunsten der Nahrungsproteine, ohne Beeinflussung des Gewebskatabolismus — anregen würden *(Eteve u. Zervoyaunis)*. Daß sie die Widerstandskraft des Neugeborenen gegen Hypoxie steigern *(Britton, Kline, Kottke u. Mitarb.)*, wurde auch durch die neuen Untersuchungen meiner Mitarbeiter *S. Auricchio* und *Di Toro* bestätigt.

Bis zum Erscheinen weiterer Forschungen über die Bedeutung der Hypoxie beim Kernikterus und über die Mechanismen auf Grund derer die Kortikosteroide die Hypoxieresistenz des Neugeborenen erhöhen, glauben wir zusammenfassend, der indirekten Hyperbilirubinämie (hämolytisch oder nicht hämolytisch) den allergrößten pathogenetischen Wert beim Zustandekommen des Kernikterus zubilligen zu müssen. Deshalb verdient die Kortikosteroidtherapie (Prednison und Prednisolon) zur Prophylaxe der sekundären Gehirnveränderungen bei pathologischer Hyperbilirubinämie — auch wegen der einfachen Verabreichungsmöglichkeit in der Klinik — unsere ernstliche Beachtung. Die Kortikosteroide beeinflussen den biligenen Stoffwechsel durch Verhinderung der Bilirubingenese *(Katz u. Mitarb.)* (erkennbar an der Senkung des totalen Bilirubinblutspiegels) und wirken außerdem stimulierend auf die Leberfunktion beim enzymatischen Prozeß der Bilirubinumwandlung *(Murano u. Mitarb.)*. (Abfall der Quote des indirekten Pigments mit relativem Anstieg des direkten Bilirubins, d. h. an Glukuronsäure gebundenem Bilirubin.)

Außerdem sollen die Kortikosteroide mehr oder weniger die Hyperhämolyse beeinflussen, und zwar wahrscheinlich durch eine Blockierung des enzymatischen Komplexes mit lytischer Aktion auf die Erythrozyten, was bei Hyperbilirubinämie durch Hyperhämolyse immunologischer Natur besonders wichtig ist.

Gleichzeitig hätten die Kortikosteroide auch eine antiphlogistische Wirkung auf die Leber mit besonders vorteilhaftem choleretischem Effekt und wirken so dem Aufkommen des Syndroms der „eingedickten Galle" entgegen, das im Gefolge von Bluttransfusionen auftreten kann.

Natürlich behält die Blutaustauschtransfusion zum Zwecke der Anämiebekämpfung und zur Auswaschung des Bilirubinpigments ihre überragende Bedeutung, wenn hohe Bilirubinblutspiegel sie indizieren. Wie in neueren Arbeiten betont wird, konnte die Cortisontherapie auch in diesen Fällen zum Erfolg beitragen. In den Grenzfällen jedoch, mit einem Bilirubinblutspiegel von 18—20 mg%, in denen man eine „bewaffnete abwartende Haltung" empfiehlt, anstatt sich inaktiv mit der Verfolgung des Bilirubinspiegels zu begnügen, kann die frühzeitige parenterale Anwendung der Kortikosteroide (15 bis 20 mg pro die) ausgezeichnet zur Verhütung des Kernikterus beitragen und erlaubt es manchmal, den delikaten Eingriff des Blutaustausches zu vermeiden.

Schrifttum: Akerren: Acta Paediat., 43 (1954), S. 411. — Aidin u. Mitarb.: Lancet, 1 (1950), S. 1153. — Allison u. Mitarb.: Lancet, 1 (1955), S. 669. — Arias u. Mitarb.: J. Clin. Invest., 126 (1957), S. 563. — Auricchio, S.: Atti Congr. Reg. Siculo di Pediatria (1959) (in Neudruck); Atti Conv. Pediat. parma (1959) (in Neudruck). — Auricchio, S., Martucci, E., Mormone, V.: La Pediat., 67 (1959), S. 90. — Auricchio, S., Di Toro, R.: La Pediat., 67 (1959), S. 75. — Baker u. Mitarb.: Amer. J. Anat., 82 (1948), S. 75. — Bakova: Ped. Polsk, 29 (1954), S. 81. — Barbera: Rif. Med., 70 (1956), S. 1086. — Bessis: La malad. hémolyt. du nouveau-né, Ed. Masson (1947). — Bessman u. Mitarb.: J. Clin. Invest., 34 (1955), S. 522. — Betke: Z. Kinderheilk., 78 (1956), S. 359. — Bevis: Lancet, 1 (1952), S. 395. — Biemond u. Creveld: Arch. Dis. Childh., 12 (1937), S. 173. — Billing u. Lathe: Biochem. J., 65 (1957), S. 774. — Bodian u. News: Arch. Franç. Pédiat., 10 (1953), S. 169. — Bound u. Telfer: Lancet, 1 (1956), S. 720. — Bowen u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child., 93 (1956), S. 21. — Bowmann u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child., 93 (1957), S. 75. — Bracali u. Spigolon: Com. Soc. Sc. Med. Biol., 6 (1953), S. 12. — Brafield u. Reef: Arch. Dis. Childh., 32 (1957), S. 93. — Britton u. Kline: Amer. J. Physiol., 32 (1945), S. 85. — Brown u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child., 93 (1957), S. 274. — Cambigliani-Zoccoli: Minerva Med. (Torino), 2 (1945), S. 117 und „La diagnosi funzionale delle epatopatie" (1952), Ed. Minerva Medica; Progr. med. (Napoli), 3 (1947), S. 173 und 4 (1948), S. 398, Rif. Med., 63 (1949), S. 737; Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 1470. — Caroli u. Mitarb.: Arch. Mal. Appar. dig., 45 (1956), S. 153. — Chaptal u. Mitarb.: Sem. Hôp., Paris, 73/9 (1956), S. 3883. — Childs u. Najjar: Pediatrics, 18 (1956), S. 369. — Christensen: Acta Paediat., 45 (1956), S. 367. — Claireaux u. Mitarb.: Lancet (1953), S. 2. — Claireaux u. Mitarb.: Arch. Dis. Childh., 25 (1950), S. 61. — Clemmens u. Mitarb.: Pediatrics, 21 (1958), S. 22. — Cole u. Lathe: J. Clin. Path., 6 (1953), S. 99. — Crigler u. Najjar: Pediatrics, 10 (1952), S. 169. — Crosse u. Mitarb.: Arch. Dis. Childh., 30 (1955), S. 501. — Dacie: "The haem. anem. cong. and acq.", Churchill Ed. London (1955). — Dameron: Ärztl. Wschr., 11 (1956), S. 312. — Dameshek u. Schueler: Blood, 5 (1950), S. 779; Brit. Med. J., II (1952), S. 612. — Davidson u. Mitarb.: J. Amer. Med. Ass., 61 (1954), S. 958. — Danoff u. Mitarb.: Lancet, 1 (1955), S. 316. — Day: Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 85 (1954), S. 251. — Darrow u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child., 85 (1947), S. 354. — Dereymaeker: „Contr. à l'étude clin. anat. et expérim. de l'ictère nucléaire du nouveau-né". Ed. Masson (1949). — Diamont u. Mitarb.: New England J. Med., 244 (1951), S. 39. — Doerner u. Mitarb.: J. Amer. med. Ass., 147 (1951), S. 1099. — Dutton u. Greig: Biochem J., 66 (1956), S. 520. — Eiseman u. Bakewell u. Clark: Amer. J. Med., 65 (1956), S. 830. — Ehrlich u. Ratner: Amer. J. Path., 31 (1955), S. 1013. — Eteve u. Zervoyaunis: Presse méd., 50 (1952), S. 248. — France: Arch. Dis. Childh., 26 (1951), S. 588. — Franzini u. Perolini: Atti Congr. Ital. Med. Inter. (1956); Osped. Mag. Novara, 34 (1957), S. 2; Il Fegato, 1 (1958), S. 52. — Fröhlich u. Mitarb.: Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 50 (1942), S. 25. — Gasser: Helv. Paediat Acta, 8 (1953), S. 491. — Garzon-Linares: Pren. méd. argent., 39 (1952), S. 340. — Geppert u. Mitarb.: Pediatrics, 42 (1953), S. 472. — Gorter u. Mitarb.: Pediatrics, 21 (1958), S. 27. — Govan u. Scott: Lancet, 1 (1955), S. 611. — Grodsky u. Mitarb.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 97 (1958), S. 291. — Hallez: Nourrisson, 43 (1955), S. 215. — Halfpap u. Natalis: Zbl. Gynäk., 77 (1955), S. 1465. — Harris u. Mitarb.: Pediatrics, 19 (1954), S. 292. — Heilmeyer u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 992. — Hirsch: Z. Kinderheilk., 9 (1913), S. 196. — Holmstrom: Amer. J. Obstet. Gynec., 198 (1952), S. 1024. — Hsia u. Mitarb.: Pediatrics, 10 (1952), S. 243; J. Pediat., 42 (1953), S. 277. — Kaplan u. Mitarb.: Arch. franç. Pédiat., 15 (1956), S. 627. — Katz, Ducci, Alessandri: J. Clin. Invest., 34 (1957), S. 1370. — Kinney: Amer. J. Path., 18 (1942), S. 799. — Klastin u. Mitarb.: J. Clin. Invest., 35 (1956), S. 537. — Kottke u. Mitarb.: Amer. J. Physiol., 35 (1948), S. 830. — Kuster u Mitarb.: Lancet, 1 (1950), S. 979. — Joubaud: Sem. Méd., 95 (1957), S. 1001. — Johnson u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child., 94 (1957), S. 548; Trans. Soc. pediat. Res. (1958), S. 63. — Johnson u. Day: Amer. J. Dis. Child., 94 (1957), S. 41. — Ladd u. Gross: Ann. Surg., 51 (1940), S. 112. — Lathe: Brit. Med. J., 1 (1955), S. 192; J. Clin. Path., 11 (1958), S. 155; Biochem. J., 168 (1958), S. 285. — Lathe u. Walker: Biochem. J., 63 (1958), S. 257. — Lathe u. Mitarb.: Rec. Adv. Pediat., Ed. Churchill, London (1958), S. 90. — Lelong: Ann. Paediat., 187 (1956), S. 257; Sem. Sez. Hôp. Paris, 42/43 (1956), S. 2407. — Lepehne: Mschr. Geburtsh. Gynäk., 60 (1922), S. 272. — Lieberman u. Mitarb.: J. Amer. med. Ass., 49 (1940), S. 952. — Malaguzzi-Valeri, C.: Atti Congr.; It. Med. Int. (1956). — Malaguzzi-Valeri, O.: Pediat. Int.,

5 (1948), S. 350; Minerva Pediat., 7 (1955), S. 683; Arch. It. Pediat. Puer., 19, H. 2. — Mallarmé u. Mitarb.: Sang, 22 (1951), S. 580. — Mayer u. Ducas: Arch. Franç. Pédiat., 7 (1958), S. 857. — Martoni: Clin. Pediat., 4 (1958), S. 307. — Marmont u. Mitarb.: Minerva Med. (Torino), I (1956), S. 1679. — Massei u. Marinai: Minerva Med. (Torino), II (1956), S. 593. — Matteucci: Arch. ital. Pediat., 18, H. 5. — Mc Dermott u. Mitarb.: J. Clin. Invest., 33 (1954), S. 1. — Meyer: Arch. Dis. Childh., 31 (1956), S. 75. — Meyer u. Angus: Arch. Dis. Childh., 31 (1958), S. 212. — Mollison u. Mitarb.: Lancet, 1 (1952), S. 429. — Moulinier: I. Congr. de la Transf. du sang. April (1953). — Murano, G.: Minerva Pediat. (Torino) II (1950), S. 350; Pediatria, 5 (1958), S. 890; Atti Congr. Reg. Siculo Pediat. (1959); Arch. Franç. Pédiat. (1959); Riv. Clin. Pediat. (1959); Ann. Paediat. (1959); Pediat. int. (Roma) (1959) (i. Druck). — Patterson u. Mitarb.: New Engl. J. Med., 251 (1954), S. 502. — Perl: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 334. — Perin: These de Paris (1958). — Philipps u. Mitarb.: New Engl. J. Med., 63 (1952), S. 958. — Piovella u. Formaggio: Haematologica, 5 (1950), S. 351. — Reinicke u. Kendal: Endocrinology, 41 (1943), S. 230. — Rosenthal u. Mitarb.: Pediatrics, 18 (1956), S. 378. — Rossier u. Michelin: Sem. Hôp., 33/14 (1956), S. 604. — Sansone: Policlin. infant., 5 (1948), S. 350; Minerva Pediat. (Torino), 49 (1956), S. 1537 u. 10 (1957), S. 270; Lattante, 9 (1956), S. 540. — Sacrez u. Mitarb.: Sem. Hôp., 31 (1956), 11/2, S. 596. — Schmidt: Science, 124 (1956), S. 76. — Schmidt u. Mitarb.: Lancet, 1 (1958), S. 855. — Schwartz-Thiene: Pediatria (Napoli), 41 (1953), S. 153. — Silverman u. Mitarb.: Pediatrics, 18 (1956), S. 614. — Solken: „Kernikterus u. Morbus haemolyticus neonatorum", Enke, Stuttgart (1957). — Svilikos u. Verdura: Lattante, 10 (1956), S. 761. — Talafant: Nature, 176 (1956), S. 312. — Tortora: Arch. Ostet. Ginec., 52 (1948), S. 436; Riv. Ist. sieroter. ital., 5 (1948), S. 305. — Vaughan u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child., 90 (1955), S. 531. — Vest: Arch. Dis. Childh., 171 (1958), S. 473. — Waters u. Mitarb.: Pediatrics, 15 (1955), S. 45. — White u. Mitarb.: J. Clin. Invest., 15 (1955), S. 86. — Wiener u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child., 52 (1940), S. 350; Science, 61 (1949), S. 830; Amer. J. ment. Defic., 50 (1940), S. 350; Blood, 4 (1949), S. 1; J. Pediat., 45 (1954), S. 546. — Zetterstrom u. Mitarb.: Nature (Lond.), 178 (1956), S. 1335. — Zimmermann u. Yannet: Amer. J. Dis. Child., 49 (1933), S. 418. — Zuelzer u. Mitarb.: Pediatrics, 6 (1950), S. 452.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Giulio Murano, Corso Vittorio Emanuele, 168, Neapel.

DK 616.36 - 008.5 - 056.76 - 084.361.45

Aus der Blutspenderzentrale Nantes (Direktor: Prof. Dr. med. *M. P. Leroux*)
und der Univ.-Kinderklinik Nantes (Direktor: Prof. Dr. med. *J. R. Grislain*)

Über die Exsanguino-Transfusion am Neugeborenen mit heparinisiertem Frischblut

von J. GUIMBRETIÈRE, H. HAROUSSEAU, Y. DELAROCHE und E. M. HEILMANN

Zusammenfassung: Mit Hilfe experimenteller Studien am Hund, im Vergleich mit einigen Ergebnissen über die Anwendung heparinisierten Blutes am Erwachsenen, wurde eine Technik für die Exsanguino-Transfusion ausgearbeitet, als alleiniges Antikoagulans Heparin verwendend. Mittels dieser Methode wurde eine Reihe von 40 Exsanguino-Transfusionen am Neugeborenen ohne Zwischenfälle durch Thrombenbildung oder Hämorrhagie durchgeführt. Auch wiederholte Austauschtransfusionen durch dieselbe Vene gelangen ohne Schwierigkeiten, so diese nötig waren, zur vollständigen Heilung der Erythroblastosis fetalis. Auf das bisherige Schrifttum wird eingegangen.

Summary: With the help of experimental studies in the dog and by comparison with several results on the application of heparinized blood in adults, a technique for the exsanguino-transfusion has been developed, using heparine as the only anticoagulant. By means of this method a series of 40 exsanguino-transfusions were performed in new-born babies without accidents such as haemorrhage or formation of thrombi. For the complete cure of erythroblastosis fetalis also repeated exchange transfusions through the same vein were successfully performed without difficulties. The hitherto published communications on this subject are referred to.

Résumé: A la lumière d'études experimentales chez le chien et par comparaison avec quelques realisations utilisant le sang hépariné chez l'adulte une technique d'exsanguino-transfusion est mis au point, utilisant l'héparine comme seul anticoagulant. Cette nouvelle technique a permis de mener à bien une serie de 40 exsanguino-transfusions chez le nouveau-né sans incidents de coagulation ni d'hemorrhagies. Sans encombre on pouvait envisager la répétition de l'exsanguino-transfusion qui semble nécessaire dans de nombreux cas pour guérir la maladie hémolytique du nouveau-né. On étudie la litterature publiée jusqu'à présent sur cette question.

Die Exsanguino-Transfusion am Neugeborenen ist heute soweit fortgeschritten, daß ihre Indikationsstellung wenig Schwierigkeiten bietet. Bei der Durchführung dieser Methode stößt man allerdings noch auf mehr oder minder bedeutende Hindernisse. In unserer Arbeit haben wir uns um die Ursachen und die Vermeidung dieser Zwischenfälle bemüht. So gelangten wir zur Untersuchung der Exsanguino-Transfusion am Neugeborenen mit Hilfe heparinisierten Frischblutes.

Zur Vorgeschichte

Nachdem *Hart* (14) bereits 1925 eine Blutaustauschtransfusion durchgeführt hat, blieb es *Diamond* (12) vorbehalten, auf dem Kongreß der American Academy of Pediatrics 1947 in Dallas das Zeitalter der Exsanguino-Transfusion zu eröffnen. Diese Therapie stellt zur Zeit die einzig gültige Behandlung der Erythroblastosis fetalis dar.

Seither haben die verschiedensten Autoren zur Modifizierung einzelner Details der klassischen Methode beigetragen. Die Diskussionspunkte sind auch heute noch zahlreich, wir wollen sie im folgenden kurz streifen.

A. Antigen-Eigenschaften des zu verwendenden Blutes.

Während die Mehrzahl der Autoren Blut verwendet, in welchem das Antigen der Blutkörperchen immunisiert ist, gebrauchen *Hubinont* u. *Massart Guiot* (15) für ihre Exsanguino-Transfusionen Blut, dessen Blutkörperchen noch Träger ihres Antigens sind, also Rh-positives Blut. Dies soll zur Fixierung der freien Antikörper im Serum des Kindes dienen. Diese Methode mag uns vielleicht seltsam erscheinen, das Prinzip der Fixation der freien Antikörper an sich ist jedoch sehr anziehend. Zweifelsohne gibt es Indikationen, bei denen man versuchen sollte, das Neugeborene von seinen Antikörpern zu befreien. Jedoch glauben wir, daß es sich hierbei nur um Ausnahmefälle handelt.

B. Herkunft des zu verwendenden Blutes.

Einige Autoren, insbesondere *Allen u. Mitarb.* (2) verwenden ausschließlich Frauenblut. Sie nehmen an, daß dieses einen Schutzfaktor gegen die Erythroblastosis fetalis enthalte.

Wichtiger ist aber wohl die Wahl zwischen frischem und konserviertem Blut. In dringenden Fällen bietet letzteres natürlich weniger Probleme, *Jouvenceaux u. Mitarb.* (16) verwenden es ständig. Die Mehrzahl der Autoren bevorzugt jedoch Frischblut. Für jede etwas bedeutendere Blutbank stellt die unmittelbare Blutkollekte oder der rasche Transport von zwei rh-negativen Spendern kein unlösbares Problem dar.

C. Art des zu verwendenden Antikoagulans.

Hier kommen wir zur Sache. Natriumcitrat und Heparin stehen sich gegenüber. Nach den einzelnen Autoren verwendet man entweder das eine ausschließlich oder beide gleichzeitig. In letzterem Falle ist jeweils ein Antikoagulans bestimmt, die Blutgerinnung zu verhindern, während das andere zur Reinigung des Operationsmaterials dient. Das Heparin hat ebenso wie das Natriumcitrat Anhänger und Ablehnung gefunden. Wirft man dem einen tetanische Zwischenfälle vor, so soll das andere zu Gerinnungsstörungen führen.

Einen Überblick über die einzelnen Methoden bietet folgende Tabelle:

Autor	Antikoagulans	Besonderheiten
Dausset (10)	Natriumcitrat	— —
Buhot (6, 7)	"	— —
Chaptal u. Mitarb. (8)	"	Heparinisation der Sonde
Jouvenceaux u. Mitarb. (16)	"	+ Ca-glukonat u Heparinisation des Blutes.
Mollison u. Cutbush (18)	"	— —
Koessler u. Legard (17)	"	Heparinisierung des Kindes, 1 ccm Spülung d. Materials m. phys. Kochsalzl. m. 1% Heparinzusatz
Brancato (5)	"	— —
Diamond u. Mitarb. (13)	"	Spül. d. Mat. m. phys. Kochsalzl. m. Heparinzusatz 1/200
Wiener u. *Wexler* (23, 24)	"	Zugabe von Heparin in geringer Menge bei Bedarf
Boreau u. *David* (4)	"	+ Largactil (Chlorpromazin)
	Die Mehrzahl dieser Autoren verwenden Ca-glukonat, um die hypokalzämische Wirkung des Na-citrat[25] z. neutralisieren	
Pew (19)	Heparin	50 mg pro Flasche Spenderblut
Soeters (20)	"	20 mg/500 ccm Spenderblut, 10 mg beim Kind
Van Loghem u. *Bartels* (21)	"	20 mg/500 ccm Spenderblut, keine Hep. d. Kindes, Spül. d. Spritzen m. heparinisierter Kochsalzlösg.
	Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins wird von allen erwähnten Autoren durch eine Injektion von Protaminsulfat am Ende des Eingriffes ausgeliehen.	

D. Transfusionswege.

Die Exsanguino-Transfusion wird meist nach der Originalmethode von *Diamond* (12) durchgeführt: Sondage der Vena umbilicalis, manchmal allerdings in der chirurgischen Variante nach *Pinkus*, in Frankreich von *Buhot* (6) beschrieben. Sehr selten bedient man sich anderer Wege wie z. B.

— des sinus longitudinalis superior nach *Wallerstein* (22)
— der Arteria radialis und der Vena saphena interna nach *Wiener* u. *Wexler* (23, 24)
— neuerdings nach *Chaptal u. Mitarb.* (8) der Venae epicraniales als Eintritts- und der kleinen Fontanelle als Austrittspforte.

Erfahrungen mit der klassischen Methode

Seit Exsanguino-Transfusionen in Nantes durchgeführt wurden, erfolgten diese nach der klassischen Methode mittels

— rh-negativem Blut
— Frischblut ausschließlich
— Natriumcitrat als Antikoagulans
— Austauschtransfusion durch die katheterisierte Nabelvene, an den Katheter angeschlossen eine Spritze mit Drei-Wege-Hahn.

Sechs Jahre lang haben wir Citratblut verwendet. Die wiederholten leichten und manchmal sogar schweren Zwischenfälle haben uns jedoch zum Verlassen dieser Technik geführt.

Die Unvollkommenheit des Natriumcitrats zeigte sich vor allem im raschen Auftreten von Thromben während der Exsanguino-Transfusion. Diese Thromben führten zur Verstopfung des Katheters, welcher wiederholt mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült werden mußte, wodurch sich wiederum die Dauer des Eingriffes verlängerte.

Die Thrombenbildung zog leider allzu häufig eine erst teilweise, dann vollkommene Obliteration der Nabelvene nach sich, die den Blutaustausch erschwerte oder völlig unmöglich machte. Häufig mußte eine Exsanguino-Transfusion bereits während der ersten 100 ccm Blut unterbrochen werden, um mittels geduldiger Aspiration die Nabelvene wieder durchgängig zu machen.

Diese Zwischenfälle zwangen uns oft, zur Beendigung einer unterbrochenen Exsanguino-Transfusion andere Wege aufzusuchen, insbesondere die Vena saphena interna. Nur wider Willen gebrauchten wir diesen, bei einem Neugeborenen sehr unzulänglichen Weg. Neben der umständlichen Freilegung der Vene besteht das Risiko sekundärer, trophischer Störungen der unteren Extremität durch die Ligatur des Gefäßes.

Zuerst haben wir die erwähnten Schwierigkeiten auf das Konto anatomischer Anomalien geschrieben. Sei es, daß ein ungenügendes Kaliber der Vene oder ein ungewöhnlicher Verlauf die Aspiration von Blut erschwere und die Thrombenbildung erleichtere. Wir waren bereit, die klassische Methode, d. h. die Vena umbilicalis zu verlassen und uns anderen leicht erreichbaren Blutgefäßen zuzuwenden, insbesondere der Methode von *Chaptal u. Mitarb.* (8) folgend, die Venae epicraniales und den Sinus longitudinalis superior zu benützen.

Angesichts der Tatsachen erscheint es uns aber erwähnenswert, daß der anatomische Faktor nicht so bedeutend ist. Seitdem wir nämlich statt Citratblut heparinisiertes Blut verwenden, fanden wir zwar häufig Nabelvenen, deren unzulängliches Kaliber nur eine unvollständige Katheterisierung erlaubte, trotzdem aber eine Exsanguino-Transfusion ohne Schwierigkeiten durchführen ließ, da keine Thromben auftraten.

Ernste Zwischenfälle, die auf den Gebrauch von Natriumcitrat zurückzuführen sind, waren glücklicherweise nicht sehr zahlreich. Die toxische Wirkung des Natriumcitrats ist aber bekannt und seine Auswirkung auf den Blutkreislauf im Tierversuch besonders erforscht. Sie führt zur:

— Senkung des arteriellen Druckes
— Erhöhung des Venendruckes
— Beschleunigung des Herzrhythmus

Nicht nur die Menge des Natriumcitrats, sondern auch die Schnelligkeit der Injektion spielt eine Rolle.

Zwischenfälle mit Natriumcitrat beim Neugeborenen sind von zahlreichen Autoren beschrieben, insbesondere von *David* (11), der feststellt:

— ihr Auftreten nach 200 bis 300 ccm Austauschblut (entspricht dem Gesamtblut des Neugeborenen)
— ihre klinischen Anzeichen durch Beschleunigung und Abschwächung der Herztöne, Erhöhung des Venendrukkes, Zyanose, Respirationsschwierigkeiten und Trommelbauch
— ihre Anzeichen im EKG durch eine Verlängerung der QT-Strecke
— ihre Verschlechterung bis zum Tod durch Herzstillstand, wenn die Exsanguino-Transfusion fortgesetzt wird
— ihr sofortiges Verschwinden nach Injektion eines Kalziumsalzes.

Diese Feststellungen erlauben es *David* auf der systematischen Anwendung von Kalzium im Verlauf einer Exsanguino-Transfusion (mit Citratblut) zu bestehen. Als durchschnittliche Dosis gibt er 0,50 g für je 100 g Citratblut an.

Die toxische Wirkung des Natriumcitrats läßt sich aber wohl nicht allein durch das Absinken des Blutkalziums erklären. Im Verlaufe einer Exsanguino-Transfusion mit Citratblut haben wir zweimal einen schweren Kollaps festgestellt, ohne den Beweis einer hypokalzämischen Ätiologie erbringen

zu können. Einen dieser Fälle konnten wir durch eine Injektion von Kalziumglukonat retten, während der andere Fall zum Exitus führte. Die Möglichkeit dieser schweren Zwischenfälle im Verlauf einer Exsanguino-Transfusion sollte das Natriumcitrat als Antikoagulans verbieten.

Die erfolgreichen Studien über den Blutkreislauf außerhalb des Körpers mit heparinisiertem Blut, wie in der Herz-Lungen-Maschine von *Lillehei Dewall* und in der künstlichen Niere durchgeführt, veranlaßten uns Exsanguino-Transfusionen am Neugeborenen mit heparinisiertem Blut zu versuchen.

Material und Methode

In unserer Serie von 40 Fällen haben wir ausschließlich Heparin verwandt, und zwar der bequemen Handhabung halber, in Form von „Liquemin *Roche* 25", da diese Ampullen zu 1 ccm 25 mg Heparin enthalten. Der Inhalt einer Ampulle wird unmittelbar vor der Blutentnahme in 24 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Auf diese einfache Weise erhält man eine Lösung, die genau 1 mg Heparin pro ccm enthält.

1. Vorbereitung des Spenderblutes

Die nötige Menge Heparin, um eine Blutkoagulation während einiger Stunden zu verhindern — hinreichend Zeit, um eine Exsanguino-Transfusion durchzuführen — beträgt 1 mg für 40 ccm Blut. Das entspricht folgenden Dosen:

Blutmenge	Heparin	Heparinlösung
300 ccm	8 mg	8 ccm
350 ccm	9 mg	9 ccm
400 ccm	10 mg	10 ccm

Während der Entnahme des Spenderblutes ist das Flakon sorgfältig zu schütteln, damit sich eine gleichmäßige Mischung ergibt. Die Anwendung eines mechanischen Schüttlers empfiehlt sich nicht: zum einen Mal ist diese Methode zu Beginn der Blutentnahme nicht sehr wirkungsvoll, ob der geringen Flüssigkeitsmenge, zum anderen führt sie zu Schaumbildung mit winzigen Fibrinthromben.

Natürlich muß die entnommene Blutmenge genau der anfangs gewählten Heparinmenge entsprechen.

2. Vorbereitung des Kindes

Sobald der Katheter nach der klassischen Methode in die Nabelvene eingeführt ist, injiziert man in den Katheter die entsprechende Menge Heparin, d. i. 1,50 mg (1,50 ccm) pro kg/Körpergewicht. Dies entspricht nach *Jean Bernard* und *Bessis* (3) ungefähr 1,75 mg Heparin pro 100 ccm zirkulierenden Blutes (1,50 mg/84 ccm Gesamtblutmenge). Obwohl diese Dosis geringer ist, als die zur Verhinderung der Gerinnung des Spenderblutes angewandte, hat sie immer genügt.

3. Die eigentliche Exsanguino-Transfusion

Diese wird nach der klassischen Methode mit Hilfe einer Drei-Wege-Hahn-Spritze durchgeführt. Zwischen dem Drei-Wege-Hahn und der Spenderblut-Flasche befindet sich das für eine Bluttransfusion übliche Filtersystem.

4. Wiederherstellung einer normalen Blutkoagulation

Am Ende des Eingriffes wird das Heparin mit Protaminsulfat *(Roche)* neutralisiert. Die Menge des zirkulierenden Heparins und damit die Menge des zu injizierenden Protaminsulfats wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{M + m}{Q + q} \quad \text{mal } 3\,q = X$$

M = Milligramm Heparin in der Spenderblutflasche; m = Milligramm Heparin, in die Nabelvene injiziert; Q = Spenderblut in Einheiten von je 100 ccm; q = Gesamtblut des Kindes in Einheiten von je 100 ccm (ungefähr 100 ccm Blut pro kg/Körpergewicht berechnet); X = zu injizierende Menge Protaminsulfat in Milligramm.

Für gewöhnlich variiert X zwischen 15 und 20 mg Protaminsulfat, das entspricht 1,5 bis 2 ccm der Lösung. Diese wird erst in einer Spritze mit Blut gemischt und dann langsam injiziert.

Ergebnisse

Mit Hilfe dieser sehr einfachen Methode haben wir eine Reihe von 40 Exsanguino-Transfusionen durchgeführt. Alle Transfusionen waren durch eine Rh-bedingte Erythroblastosis fetalis indiziert.

Die Ergebnisse dieser 40 Eingriffe sind in folgender Tabelle zusammengefaßt*)

Fall Nr.	Geburt. Zahl	Anamnese	IG	Dauer d. Eingr.	Zwischenfälle	Besonderheiten
1	6	o. B.	0	60'	o. B.	
2	6	3 AB - 1 ET	+	45'	o. B.	
3				60'	o. B.	2. Exsanguino
4	3	o. B.	0	75'	o. B.	Zwillinge
5			0	60'	o. B.	
6	2	o. B.	+	60'	o. B.	
7	4	1 ET	0	75'	o. B.	
8	7	1TG-2MTG-1ET		65'	o. B.	
9	5	1 AB - 1 HF	+	60'	o. B.	Kaiserschnitt 8. Monat
10				60'	o. B.	2. Exsanguino
11				120'	(1)	3. Exsanguino
12	6	3 TG	0	90'	o. B.	Geburt eingeleitet 8½ M.
13				90'	o. B.	2. Exsanguino
14	3	o. B.	0	60'	o. B.	
15				90'	o. B.	2. Exsanguino
16	2	o. B.	0	60'	o. B.	
17	2	o. B.	+	75'	o. B.	
18	2	o. B.		120'	(2)	
19	3	1 AB	+	45'	o. B.	
20	2	o. B.	+	45'	o. B.	
21	16	2 KI	0	90'	o. B.	Geburt eingel. 8. Mon.
22				40'	o. B.	2. Exsanguino
23	6	1 ET	0	90'	o. B.	Geburt eingel. 8½ Mon.
24				60'	o. B.	2. Exsanguino
25	4	o. B.	+	30'	o. B.	
26				45'	o. B.	2. Exsanguino
27	3	o. B.	0	45'	o. B.	
28	2	o. B.	0	75'	o. B.	Anatom. Schwierigkeiten
29	3	o. B.	0	75'	o. B.	
30				45'	o. B.	2. Exsanguino
31				60'	o. B.	3. Exsanguino
32	2	o. B.	0	90'	o. B.	A la cupule
33				60'	o. B.	2. Exsanguino
34	2	o. B.	0	90'	o. B.	3. Exsanguino
35	3	1 KI	0	120'	o. B.	Zwillinge
36			0	90'	o. B.	
37				90'	o. B.	Zwillinge — cupule
38				90'	o. B.	
39		o. B.	0	60'	o. B.	
40	2	o. B.	0	60'	o. B.	

AB = Abortus; ET = Exsanguino-Transfusion; TG = Totgeburt; MTG = mazerierte Totgeburt; HF = Hydrops fetalis; KI = Kernikterus; IG = Icterus gravis.

Wie aus der letzten Spalte ersichtlich ist, benötigte der Zustand des Kindes zuweilen Wiederholungen der Austauschtransfusion. In einigen Fällen war aus anatomischen Gründen eine Aspiration des Blutes mit der Drei-Wege-Hahn-Spritze nicht möglich, so daß die Transfusion „à la cupule" beendet werden mußte, d. h. das aus der Nabelvene tropfenweise austretende Blut wurde in einer kleinen Schale aufgefangen.

In zwei Fällen ergaben sich Zwischenfälle:

1. Fall, Nr. 11: Fünftes Kind einer Familie. In der Anamnese der Mutter: eine Fehlgeburt, ein Hydrops fetalis. Schnittentbindung im 8. Monat. Trotz dieser Maßnahme benötigte der Zustand des Kindes drei Exsanguino-Transfusionen. Die beiden ersten verliefen ohne Zwischenfall. Zu Beginn der dritten findet sich eine Thrombose der Nabelvene. Nachdem diese von zahlreichen Thromben gesäubert ist,

*) Herrn Prof. Dr. M. P. Leroux, Herrn Dr. P. Lemoine und Herrn Dr. Y. Delaroche danken wir für die freundliche Überlassung der Resultate, der von ihnen durchgeführten Exsanguino-Transfusionen.

schwacher Blutfluß (1 Tropfen alle 2 Sek.). Exsanguino-Transfusion „à la cupule" 120 ccm ohne Thromben. Nach zwei Stunden Aufhören des Blutflusses; Unmöglichkeit, das Protaminsulfat zu injizieren. — Keine sekundäre Hämorrhagie.

2. Fall, Nr. 18: Zweites Kind einer Familie, deren erstes Kind vollkommen gesund ist. Nach Austausch von 450 ccm Blut bemerkte der Operateur zwischen Katheter und Spritze ein Hindernis, über dessen Natur er keine Erläuterung gegeben hat. Nach Entfernung dieses Hindernisses konnte die Exsanguino-Transfusion ohne Zwischenfall zu Ende geführt werden.

Während der zweite Zwischenfall uns ohne Zusammenhang mit unserer Methode erscheint, verdient der erste Fall einige Erläuterungen: Jene dritte Exsanguino-Transfusion wurde sechs Tage nach der Geburt durch eine Nabelvene durchgeführt, die bereits zwei Exsanguino-Transfusionen an den vorhergehenden Tagen gedient hatte. Wahrscheinlich ist dieser Zwischenraum von sechs Tagen die einzige Ursache der Schwierigkeiten. Denn im Gegensatz zur Citrat-Methode, die selbst bei großen Schwierigkeiten der Blutaspiration immer noch die Möglichkeit der Injektion bietet, war diese in unserem Falle unmöglich. Dies spricht zugunsten einer vollkommen obliterierten Nabelvene.

Zusammenfassend ergibt sich aus vorstehender Tabelle:

a) 38 Exsanguino-Transfusionen wurden ohne irgendeinen Zwischenfall durchgeführt.

b) Die durchschnittliche Dauer des Eingriffes betrug 70 Min.

c) Mit der angegebenen Heparinmenge wurde keine Hämorrhagie während oder nach dem Eingriff beobachtet.

d) In keinem Fall ergab sich ein Transfusionsschock; der anschließende Klinikaufenthalt verlief immer zufriedenstellend.

Diskussion

Wir wollen nicht noch einmal auf die Nachteile des Natriumzitrats zurückkommen, wir wollen nur erinnern an:

die toxische Wirkung des Natriumzitrates;
die hypokalzämischen Zwischenfälle;
das Risiko der Thrombenbildung — Embolien — ebenfalls als Luftembolien, entstanden bei Versuchen zur Durchgängigmachung der Vene.

Was spricht gegen eine Verwendung von Heparin?

Vor allem die Hämorrhagien. *Van Loghem* und *Bartels* (20) weisen besonders auf die Hämorrhagiegefahr während einer Exsanguino-Transfusion hin. Diese Gefahr besteht tatsächlich, jedoch ist sie abhängig von:

— der angewandten Heparindosis
— dem Protaminsulfat.

A. Die Heparindosis

Die von uns verwandte Gesamtmenge ist immer geringer als 25 mg Heparin für eine Exsanguino-Transfusion von durchschnittlich 700—750 ccm Blut. Für eine entsprechende Austauschtransfusion verwendeten *Pew* (18) 100 mg, *Soeters* (19) 40 mg und *Van Loghem* und *Bartels* (20) 30 mg zuzüglich Heparin, um das Operationsmaterial zu spülen, wodurch ihre Gesamtdosis wahrscheinlich der von *Soeters*, also 40 mg entspricht. Wir verwenden hingegen ungefähr die Hälfte dieser Dosis ohne irgend etwas während unseres Eingriffes spülen zu müssen.

B. Das Protaminsulfat

Zu Beginn unserer experimentellen Studien haben wir uns an die Indikationen der verschiedenen Fabrikanten von Protaminsulfat gehalten: Heparin und Protaminsulfat derselben Firma sollen sich in gleichen Mengen neutralisieren. Die thrombelastischen Studien am Hund, der im Vergleich zum Menschen hyperkoagulabel ist, zeigten, daß dies nicht richtig ist. Erst die doppelte bis dreifache Menge Protaminsulfat genügte, um die Kurve der *Hartert*schen Thrombelastographen auf die ursprüngliche Kurve zurückzuführen. Das Ergebnis war genauer mit 3 mg Protaminsulfat für 1 mg Heparin, als nur mit 2 mg Protaminsulfat.

Dies ergibt sich aus folgendem Thrombelastogramm:

Zum vorstehenden Thrombelastogramm:

1 — normaler Hund;
2 — derselbe Hund, Protaminsulfat in 3facher Heparindosis;
3 — derselbe Hund, Protaminsulfat in doppelter Heparindosis;
4 — derselbe Hund, Protaminsulfat und Heparin in gleicher Dosis.

Die gleichen Feststellungen konnten am Menschen durch zwei Thrombolastogramme bezeugt werden. Das erste (Abb. 1)

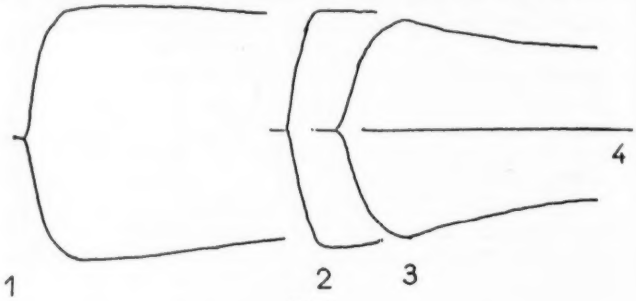


Abb. 1

stammt von einer Kranken vor ihrem Anschluß an eine künstliche Niere. Die Dialyse wurde mit heparinisiertem Blut durchgeführt. Das zweite Thrombelastogramm (Abb. 2) ist nach drei-

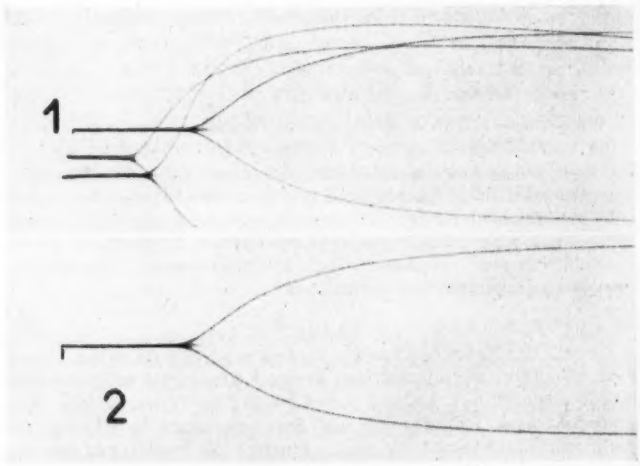


Abb. 2

stündiger Dialyse und folgender Injektion von Protaminsulfat in dreifacher Heparindosis registriert worden. Die beiden Kurven sind sich ausgesprochen ähnlich.

Wir glauben also, daß die Exsanguino-Transfusion mit heparinisiertem Blut, wie wir sie durchführen, keine Gefahr im Hinblick auf Hämorrhagien bietet.

Es bleibt noch die Frage eines eventuellen Schocks durch die Injektion einer relativ hohen Dosis Protaminsulfat. Wir glauben jedoch, daß diese Gefahr praktisch nicht besteht, wenn das Protaminsulfat nach vorheriger Verdünnung in einigen ccm Blut sehr langsam injiziert wird.

Schrifttum: 1. Allen, F. H. Jr., Diamond, L. K. et Vaugham, V. C.: Erythroblastis fetalis VI Prevention of kernicterus. Amer. J. Dis. Child. (1950), S. 779 bis 791. — 2. Allen, F. H. Jr., Diamond, L. K. et Watrous, J. B.: Erythroblastis fetalis V The value of Blood from Female donnors for Exchange transfusion. New Engl. J. Med., 241 (1949), S. 799—806. — 3. Bernard, J. et Bessis, M.: Hématologie clinique. 1 vol. Masson Editeur Paris 1958. — 4. Boreau, Th. et David, G.: Résultats immédiats de l'exsanguino-transfusion dans le traitement de la M. H. N. N. Ann. Pédiat., 74—75 (1958). — 5. Brancato, G. J.: Treatment of erythroblastosis fetalis by exchange-transfusion. Trans. of N. Y. Acad. Sci. II (1951), S. 123. — 6. Buhot, S.: Technique de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte. Rev. Hémat., 3 (1948), S. 92—108. — 7. Buhot, S.: Technique de l'exsanguino-transfusion. 1er Congrès de transfusion sanguine Alger. Avril 1953. S. 188. — 8. Chaptal, J., Jean, R., Campo, C. et Mandin, M.: Sur une technique nouvelle d'exsanguino-transfusion du nouveau-né. Ann. Pédiat., 74—75 (1958), S. 376. — 9. Dausset, J.: Immuno-hématologie biologique et clinique. 1 volume Flammarion Editeur Paris, 1956. — 10. Dausset, J.: Technique de l'exsanguino-transfusion. Manuel destiné aux Chefs de Centre de Transfusion. — 11. David, E.: 9èmes journées sur le nouveau-né et le prématuré. Paris Octobre 1958. — 12. Diamond, L. K.: Replacement transfusion as treatment for erythroblastosis fetalis. Pediatrics (1948), S. 520—524. — 13. Diamond, L. K., Allen, F. H., Montagni, C. A.: Technique de la transfusion de remplacement par la veine ombilicale. Arch. franc. Pédiat., IX, 1 (1952), S. 1—17. — 14. Hart, A. P.: Exsanguino-transfusion chez un nouveau-né en 1925. J. Pediat. St. Louis, 32 (1948), 6, S. 760. — 15. Hubinont, P. O. et Massart Guiot, T.: Considérations sur la maladie hémolytique du nouveau-né et en particulier sur son traitement par l'exsanguino-transfusion de sang Rh positif. Rapport au Congrès Interna-

tional de Gynécologie et d'Obstétrique. Genève 1954. — 16. Jouvenceaux, A., Brizard, C. P., Michaud, D. et Revol, L.: Considération sur la pathogénie et le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né due au facteur rh. (à porpos de 330 cas). Pédiatrie III (1958), 5, S. 583—605. — 17. Koessler, H. K. et Ledgard, J. J.: Exchange transfusion for fetal erythroblastosis. Pédiat. (1951), 2 août, S. 172. — 18. Mollisson, P. L. et Cutbush, M.: Exchange transfusion in hémolytic disease of the newborn. Lancet (1948), 162, S. 522—527. — 19. Pew, W. L.: Exchange transfusion using heparinised blood, J. Pédiat., 49 (1956), S. 570—573. — 20. Soeters, J. M.: Technique de l'exsanguino-transfusion. Rev. Hémat., 5 (1950), 34, S. 466. — 21. Van Loghem, J. J. et Bartels, H. L. D. M.: Résultats du traitement par l'exsanguino-transfusion de 160 nouveaux-nés atteints de la maladie hémolytique du nouveau-né. Rev. Hémat., 4 (1949), S. 36. — 22. Wallerstein: Cité in Dausset „Immuno hématologie biologique et clinique". S. 240. — 23. Wiener, A. S. et Wexler, J. B.: The Use of Héparin when performing exchange transfusion in newborn enfants. J. Lab. clin. Med., 31 (1946), S. 1016—1019. — 24. Wiener, A. S. et Wexler, J. B.: Résultats de la thérapeutique par l'exsanguino-transfusion dans les érythroblastoses du nouveau-né. Blood 4 (1949), S. 1—35.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. Jean Guimbretière und Dr. med. Henri Harousseau, Centre Regional de Transfusion Sanguine, 85, rue St. Jacques, Nantes; Dr. med. Eva-Madeleine Heilmann, Clinique Medicale Infantile, Hotel Dieu, Nantes.

DK 616 - 053.31 - 085.38

Aus dem *Daniel Baugh* Institut für Anatomie, Philadelphia

Die Ätiologie einiger Fettsuchtformen bei Tieren*)

von F. X. HAUSBERGER

Zusammenfassung: Experimentelle Untersuchungen an verschiedenen Tierarten und Beobachtungen an Mäusestämmen mit vererblicher Fettsucht legen folgenden Entstehungsmechanismus für bestimmte Fettsuchtformen nahe: Veränderungen im hormonalen Gleichgewicht lösen eine gesteigerte Insulin-Sekretion aus. Insulin verursacht infolge direkter Wirkung auf die Fettzellen eine vermehrte Fettneubildung und gesteigertes Wachstum der Fettorgane. Die gesteigerte Fettablagerung und Fettsucht bei Überfunktion der Nebennierenrinde kann auf diese Weise erklärt werden, und wahrscheinlich ist die Fettsucht nach Kastration oder Unterfunktion der Keimdrüsen durch einen ähnlichen Mechanismus bedingt.

Summary: Experimental investigations in various kinds of animals and observations in strains of mice concerning hereditary obesity suggest the following origin for certain forms of obesity: Alterations in the hormonal equilibrium result in an increased secretion of insulin. Due to direct action on the fat-cells insulin leads to an increased formation of new fat and increased growth of fat-organs. The increased deposition of fat and obesity in cases of hyperfunction of the adrenal cortex can thus be explained. Obesity following castration, or hypofunction of the sex-glands is probably due to the same mechanism.

Résumé: Des expériences faites sur diverses espèces d'animaux et des observations faites sur familles de souris souffrant d'obésité héréditaire permettent de préciser l'origine de certains formes d'obésité: des fluctuations de l'équilibre hormonal provoquent une augmentation de la secrétion d'insuline. A son tour, par son action directe sur les cellules adipeuses, l'insuline provoque une augmentation de la formation de graisse et stimule la croissance des organes générateurs de graisse. L'augmentation des dépôts de graisse et l'obésité qui accompagnent l'hyperfonctionnement de la corticosurrénale peuvent s'expliquer de cette façon, et il est probable que l'obésité consécutive à la castration ou au fonctionnement insuffisant des ovaires est déterminée par un mécanisme semblable.

Es ist seit langem bekannt, daß Fettsucht die Lebensdauer verkürzt. Die Sterblichkeit fettsüchtiger Personen im mittleren Lebensalter, meist verursacht durch Herz- und Gefäßerkrankungen, ist verdoppelt. Die Entstehung der Fettsucht hat daher von jeher Ärzte und Wissenschaftler interessiert. — Fett kann selbstverständlich nur gespeichert werden, wenn die Energiezufuhr größer ist als der Verbrauch. Der gesunde erwachsene Körper reguliert die Nahrungsaufnahme durch Hunger und Sättigungsgefühl so, daß die Einnahmen genau den Ausgaben angepaßt sind und dadurch das Körpergewicht über Jahre hinaus gleichmäßig gehalten wird. Eine Störung in diesem Regulationsmechanismus muß notwendigerweise entweder zu einem Gewichtsansatz in Form von Fett führen, da Fett der einzige Nahrungsstoff ist, der in größerer Menge gespeichert werden kann, oder zum Gewichtsverlust.

Die Meinungen über die Ursache der Fettsucht gehen weitgehend auseinander. Es ist allgemein anerkannt, daß die Genese dieser Störung nicht einheitlich ist. Häufig wird eine „exogene" und eine „endogene" Form unterschieden, wobei die letztere diejenige Form darstellt, bei der eindeutige endokrine oder Stoffwechselstörungen zu beobachten sind. Die exogene Form wird auch als Mastfettsucht bezeichnet. — Diese beiden Namen sagen jedoch nichts über die Ursache aus, sie werden offensichtlich gebraucht, um unser Nichtwissen zu verschleiern. Das geht schon daraus hervor, daß eine Gruppe von Ärzten fast alle Fälle von Fettleibigkeit als exogen ansieht, eine andere Gruppe hingegen die gleichen Fälle als endogen beurteilt. Selbstverständlich ißt jeder Fettsüchtige, wenigstens während der Zeit der Gewichtszunahme, mehr als er verbraucht. Die Frage ist, warum ißt er mehr, warum ist die Regulation des Nahrungsbedürfnisses gestört und der Appetit gesteigert.

Allgemein bekannt ist **das familiäre Auftreten von Fettleibigkeit:** Bereits um die Jahrhundertwende fanden *Bouchard* u. *von Noorden*, daß 50 bis 60% aller Fettsüchtigen auch fettsüchtige Eltern haben. Obwohl ein so häufiges Zusammentreffen sehr für vererbliche konstitutionelle Einflüsse spricht, sind solche Befunde nicht beweisend. Verschiedene Stoffwechselforscher haben darauf hingewiesen, daß familiäre Lebens- und Eßgewohnheiten dafür verantwortlich sein könnten.

Die Untersuchungen von *Newman, Freeman* und *Holzinger* (1) an eineiigen Zwillingen, die seit früher Kindheit voneinander getrennt waren, zeigen jedoch eindeutig, daß nur extreme äußere Einflüsse, wie schwere Erkrankungen oder wiederholte Geburten, einen Einfluß auf das Körpergewicht ausüben. Das Alter dieser Zwillinge war 11 bis 59 Jahre, das Durchschnittsalter war 26 Jahre. Der Gewichtsunterschied bei 10 Paaren war weniger als 2,5 kg, größere Unterschiede wurden bei 5 Paaren gefunden. In einem Fall z. B. mit einem Gewichtsunterschied von 11 kg hatte der eine Zwilling eine aktive Tuberkulose, der andere, schwerere, war gesund. Ein zweites Paar zeigte eine Gewichtsdifferenz von 17,5 kg; die eine Zwillingsschwester hatte fünf Geburten und nahm nach jeder erheblich zu, die andere hatte nur eine Geburt und war krank. Ein drittes Schwesternpaar lebte getrennt seit dem dritten Lebensjahr, beide hatten eine Kropfanlage; das eine Mädchen lebte in der Stadt und benutzte Jodsalz, sie hatte fünf Kinder und wog im Alter von 59 Jahren 94,3 kg. Ihre Schwester lebte auf dem Land, benutzte Kochsalz ohne Jod, hatte vier Kinder und wog 102,9 kg.

Solche Untersuchungen, ähnlich wie die von *Camerer* u. *Schleicher* (2), lassen meiner Meinung nach keinen Zweifel darüber, daß die Fettsucht zum großen Teil erblich bedingt ist. Umwelteinflüsse beeinflussen selbstverständlich diese konstitutionelle Anlage. Sie erklären jedoch nicht den Mechanismus, der zur Fettleibigkeit führt. *G. von Bergmann* u. *J. Bauer* sind der Ansicht, daß eine lipomatöse oder lipophile Tendenz des Fettgewebes ihre häufige Ursache darstellt. Andere Untersucher dachten an endokrine oder Stoffwechselstörungen.

*) Herrn Prof. Dr. med. Friedrich Wassermann, dem Lehrer und Freund, zum 75. Geburtstag.

Friedrich von Müller nahm an, daß es zur Fettsucht kommt, weil der Appetit gesteigert ist; das heißt weil der zentralnervöse Mechanismus, der die Nahrungszufuhr reguliert, gestört ist. Unter dem Einfluß von *Rubner* wurde von zahlreichen Stoffwechselforschern zu beweisen versucht, daß die Fettsucht entweder durch einen erniedrigten Grundumsatz oder eine herabgesetzte spezifisch-dynamische Wirkung oder aber durch Einsparung von Energie infolge verminderter Muskelarbeit zustande kommt. Solche Untersuchungen haben nur bewiesen, daß Fett aus eingesparten Kalorien aufgebaut wird. Ungewohnte anstrengende körperliche Arbeit führt zwar zu einem Gewichtsverlust, aber innerhalb kurzer Zeit paßt die Nahrungsaufnahme sich den erhöhten Ausgaben an, und das Körpergewicht kehrt zu seinem früheren Wert zurück oder stellt sich auf ein neues Niveau ein.

Die Vermutung *Friedrich von Müllers* (3), daß die hypothalamischen Lebenszentren Hunger und Sättigungsgefühl regulieren, ist durch tierexperimentelle Untersuchungen voll bestätigt worden. Mit der Entdeckung von *Hetherington* u. *Ranson* (4), daß Zerstörungen bestimmter Gebiete im Zwischenhirn zur Freßsucht und damit zur Fettsucht führen, wandte sich das Interesse von Forschern der Rolle des Gehirns bei der Entstehung der Fettleibigkeit zu. Als *Anand* u. *Brobeck* (5) dann im Jahre 1951 zeigen konnten, daß Zerstörung von anderen, in unmittelbarer Nachbarschaft gelegenen Gehirnteilen eine völlige Appetitlosigkeit hervorruft (die bis zum Hungertod führen kann), wurde es klar, daß im Boden des vierten Ventrikels zwei verschiedene Zentren — ein Sättigungszentrum und ein Hungerzentrum — vorhanden sind, welche in einem abgewogenen Zusammenspiel die Nahrungsaufnahme regulieren. Die Zerstörung des Sättigungszentrums führt jedoch keineswegs zu einer ungehemmten Freßlust. Solche Tiere verzehren zwar innerhalb der ersten Zeit nach der Operation außerordentlich große Mengen von Futter. Wenn sie jedoch nach einiger Zeit ein neues Gewichtsplateau erreicht haben, geht die Nahrungsaufnahme auf Werte zurück, die normal oder nur wenig größer als normal sind. Nach erzwungenem Hunger und Gewichtsverlust und darauffolgender Wiederauffütterung erreichen sie in kurzer Zeit wieder ungefähr das gleiche erhöhte Körpergewicht wie vor der Hungerperiode. Körpergewicht und Nahrungsaufnahme werden also auch bei der hypothalamischen Fettsucht reguliert, jedoch auf einem anderen Niveau. Es müssen also nicht nur beim Normalen, sondern auch beim Fettsüchtigen dem Gehirn Signale zufließen, welche Hunger und Sättigungsgefühl regulieren. (Einige Autoren sind der Ansicht, daß die Menge des verwertbaren Blutzuckers, unbekannte Stoffwechselprodukte oder die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung einen solchen Einfluß ausüben; wahrscheinlich sind es jedoch eine Reihe von Faktoren, die den Appetit regulieren.)

Verschiedene Beobachtungen weisen darauf hin, daß übergeordnete Gehirnteile die hypothalamischen Hunger- und Sättigungszentren entscheidend beeinflussen und daß diese vorwiegend die Rolle einer modifizierten Zwischenstation spielen. Dieser übergeordnete Einfluß ist wahrscheinlich beim Menschen von größerer Bedeutung als bei Versuchstieren; er mag erklären, warum Gemütsstörungen die Nahrungsaufnahme entscheidend beeinflussen können und warum bei Psychosen nicht selten entweder ein völliger Appetitmangel oder eine unüberwindliche Freßsucht zu beobachten ist.

Im Gegensatz zu *Friedrich von Müller* haben *G. von Bergmann* (6) u. *J. Bauer* (7) die Ursache der Entstehung der Fettsucht in die Peripherie, und zwar in das Fettgewebe selbst, verlegt. Das Fettgewebe soll eine krankhaft gesteigerte Tendenz besitzen Fett abzulagern, die dann sekundär eine Appetitsteigerung und Bilanzstörung hervorruft.

Ein wesentliches Argument für diese Ansicht ist die regionär verschiedenartige Verteilung von Fettmassen im Körper. Ernährung und Hormone beeinflussen den Füllungszustand der Depots entscheidend, wie ihre Größenzunahme während einer Mastkur oder zur Zeit der weiblichen Pubertät zeigt. Es nehmen jedoch nur bestimmte Fettpolster zu, ein Hinweis darauf, daß lokale, im Gewebe verankerte Tendenzen bestimmen, wo Fett abgelagert werden kann. Auch bei extrem dicken Personen nimmt die dünne Fettgewebsschicht der Augenlider in einem nicht merkbaren Maße zu, und andererseits entwickeln Hottentottenfrauen ihren Fettsteiß erst zur Zeit der Geschlechtsreife. — Die oft zitierten Beobachtungen von *Strandberg* (1915), *Hoffmann* (1915) u. *Mexoe* (1940) sind in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse. Transplantate von Bauchhaut auf den Handrücken von jungen Mädchen entwikkelten, als die Frauen älter und schwerer wurden, die gleiche typische lokale „Fettsucht" wie die restliche Bauchhaut. In dem von *Mexoe* beschriebenen Falle mag die allgemeine und lokale Fettleibigkeit durch hormonale Veränderungen hervorgerufen worden sein, da sie während einer Schwangerschaft auftrat.

Tierexperimente weisen ebenfalls darauf hin, daß gewisse Wachstumstendenzen im Fettgewebe selbst lokalisiert sind. Fettkeimlager von neugeborenen Tieren sind oft nur durch ihre typische Lokalisation als zukünftiges Fettgewebe zu erkennen, andererseits sind sie in keiner Weise von lockerem, fettfreiem, embryonalem Bindegewebe zu unterscheiden. Verpflanzt man ein solches Keimlager, zum Beispiel das, das sich vom Nebenhoden der Ratte aus später zum Hodenfettkörper entwickelt, subkutan auf die Bauchwandmuskeln, so entsteht aus dem Transplantat reifes Fettgewebe. Solch normal wachsende Hodenfettkörper haben ein flächenhaftes Aussehen, ähnlich wie dünne, kleine Appendices epiploicae des Menschen. Transplantate entwickeln sich zu lipomartigen Gebilden, die beim erwachsenen Tier ungefähr das gleiche Gewicht wie normale Hodenfettkörper aufweisen. — Besonders interessant ist die Feststellung, daß nach Übertragung des jungen Fettkörpers, nach Zerschneidung in verschieden große Teile, das weitere Wachstum dieser Teile in dem Verhältnis ihrer ursprünglichen Größe erfolgt, und daß deren Gesamtgewicht wieder vergleichbar dem Gewicht eines normalen Hodenfettkörpers ist (8). Solche Beobachtungen bestätigen ohne Zweifel, daß regionäre Gewebstendenzen zum mindesten für die Art der Fettverteilung verantwortlich sind.

Wenn man aber eine solch vererbliche, im Fettgewebe selbst liegende Tendenz anerkennt, ist es schwer, die Möglichkeit abzulehnen, daß wenigstens bestimmte Formen von Fettsucht durch eine allgemein vererbliche Tendenz des gesamten Fettgewebes hervorgerufen werden können. Um diese Frage zu beantworten, haben wir Fettgewebe von normalen Mäusen auf ihre Geschwister mit rezessiver, vererblicher Fettsucht verpflanzt und umgekehrt. Bei dem in diesem Experiment benutzten Mäusestamm entwickeln ein Viertel der Jungen (von normalgewichtigen Eltern mit der fettsüchtigen Erbmasse) im Alter von 3 bis 4 Wochen eine zunehmende Fettsucht. Solche erwachsenen Mäuse wiegen 60 bis 100 Gramm, ihre normalen Geschwister 25 bis 30 Gramm. Verpflanzt man normales Unterhautfettgewebe (zusammen mit Haut) auf fettsüchtige Geschwister, so entwickelt sich das normale Gewebe in fettsüchtiges Gewebe, das etwa 4—6mal so dick ist wie normales (Abb. 1).

In diesem Zusammenhang sind auch die Parabiose-Experimente von *Weitze* (10) von besonderem Interesse. Bei den von ihm benutzten Mäusen handelt es sich um den von *Danforth* in 1927 beschriebenem Stamm mit dominanter Fettsucht. Sie ist mit einer gelben Farbe des Felles verbunden und tritt bei der Kreuzung einer solchen Maus mit einer normalen bei etwa der Hälfte der Nachkommn auf. Die Fettsucht wird erst nach der Geschlechtsreife manifest. Verbindet man zwei junge Geschwister, ein normales und ein gelbes Tier, mittels Parabiosis, so verhindert der Blutaustausch das Auftreten der Fettsucht bei dem gelben Tier. Die oben erwähnten Transplantationsversuche sowohl wie *Weitzes* Ergebnisse weisen eindeutig darauf hin, daß bei diesen Mäusestämmen die vererbliche Fettsucht nicht durch eine im Fettgewebe liegende Anlage verursacht wird, sondern durch andere Faktoren.

Beim Warmblüter hat das Fettgewebe verschiedene Funktionen. Es wirkt als Gleitpolster und Füllungsmaterial und ist an der Wärmeregulation beteiligt. Seine Hauptaufgabe ist jedoch die eines Nahrungsspeichers. Beim Frosch und anderen Kaltblütern findet sich das gesamte Fettgewebe zusammen mit den Keimdrüsen an den unteren Nierenpolen, und die Zoologen sprechen von diesen typischen Fettlagern als Fettkörper

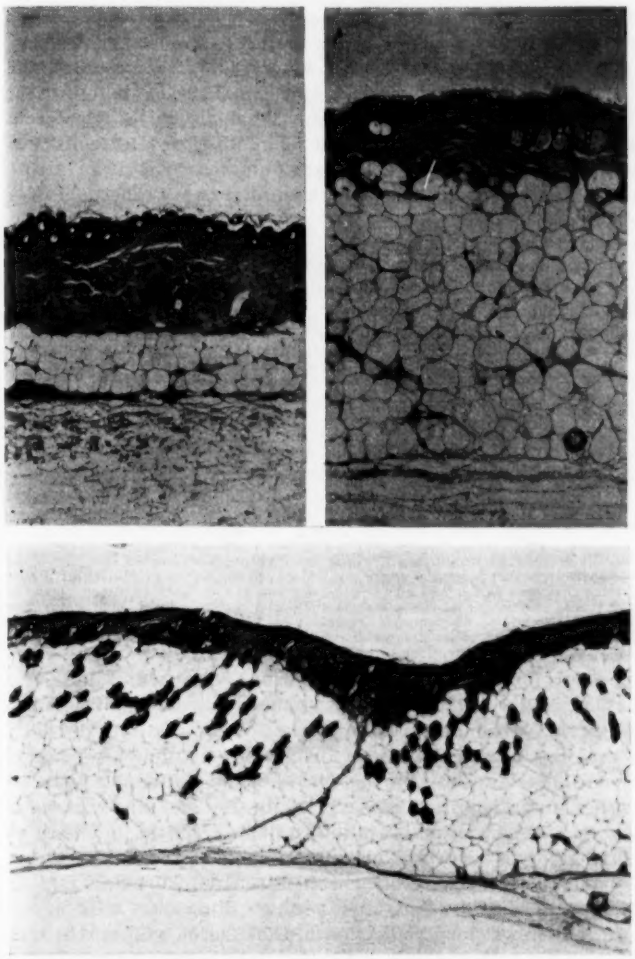


Abb. 1: Im oberen Teil (Vergrößerung 56fach) sind Haut und Unterhautfettgewebe aus der seitlichen Bauchwand einer normal schweren Maus (27 g) und eines fettsüchtigen Geschwistertieres (54 g) dargestellt. Die untere Photographie (Vergr. 34×) zeigt subkutanes Fettgewebe, das durch ein dünnes Bindegewebsseptum in zwei Hälften geteilt ist. Die rechte Hälfte besteht aus „fettsüchtigem" Gewebe, die linke Hälfte aus transplantiertem, ursprünglich normalem Fettgewebe. Letzteres wurde auf das fette Tier folgendermaßen übertragen: Ein normales und ein fettsüchtiges Geschwistertier wurden zuerst mittels Parabiose vereinigt. Nach einigen Wochen wurden sie so getrennt, daß ein Hautstreifen mit Fettgewebe der normalen Maus an dem fetten Tier verblieb. Als dieses 3 bis 6 Monate später getötet wurde, zeigte das „normale" Fettgewebe die charakteristischen Eigenschaften des „fettsüchtigen" Gewebes (9).

oder Fettorgane. Beim Menschen ist das Fettgewebe über den ganzen Körper verteilt. — Histologen betrachteten für lange Zeit die Fettzelle als eine Zelle des lockeren Bindegewebes. Bindegewebszellen sollten, entsprechend dem Angebot aus der Blutbahn, durch Aufnahme von Fett sich in Fettzellen umwandeln und bei Bedarf wieder abgeben. Die Physiologen beurteilten das Fettgewebe in ähnlicher Weise als ein „inaktives" Gewebe. Sie nahmen an, daß der Gehalt des Blutes an überschüssigen Fetten, entweder aus der Nahrung oder nach ihrer Bildung aus Kohlehydraten in der Leber, bestimme, ob Bindegewebszellen in Fettzellen umgewandelt würden.

Verschiedene Wissenschaftler wiesen frühzeitig auf Beobachtungen hin, die mit dieser Ansicht n i c h t übereinzustimmen schienen. *Told* (1870) betrachtete die Fettzellen auf Grund seiner histologischen Untersuchungen als weitgehend spezialisierte Zellen. *Bleibtreu* (1901) fand bei Mastgänsen mit schneller Gewichtszunahme nach Kohlehydratfütterung zwar eine Fettleber, aber keine Lipämie, welche hätte auftreten müssen, wenn die in der Leber neugebildeten Fette auf dem Blutwege zu den Fettdepots gebracht worden wären. *Bleibtreu* nahm daher an, daß die Fettsynthese im Fettgewebe selbst stattfinde. Wenige Jahre später beobachtete dann *von Gierke* (1907) reichlich Glykogen im Fettgewebe von Tieren, die vorher gehungert hatten und dann mit Kohlehydraten aufgefüttert worden waren und erklärte diesen Befund mit einer lokalen Fettsynthese.

Alle diese Untersuchungen fanden wenig Beachtung, bis *Wassermann* (11) im Jahre 1926 in ausgedehnten Untersuchungen zeigte, daß die Anlage von Fettläppchen im Embryo v o r der eigentlichen Fetteinlagerung stattfindet. Überall, wo später Fettlager zu beobachten sind, entwickeln sich in Verbindung mit einem typischen Netzwerk von Kapillaren Anhäufungen von Zellen, in welche später Fett eingelagert wird. *Wassermann* nannte diesen Gefäß-Zellkomplex **„Primitivorgane"**. Im späteren Leben kann das Wachstum von jungen Fettzellen aus dem Gefäßmesenchym zugleich mit der Fettablagerung stattfinden, so daß die Bildung von Primitivorganen maskiert wird. Ihr typischer Aufbau wird aber wieder sichtbar, wenn infolge extremer Abmagerung das Fett aus den Zellen verschwindet. *Mallory* (1929) u. *Wells* (1940) wiesen darauf hin, daß solch entspeichertes Fettgewebe mit Tumorgewebe verwechselt werden kann.

In den Jahren unmittelbar nach *Wassermanns* ersten Veröffentlichungen über das Fettgewebe als Organsystem erschienen eine Reihe von Artikeln über die **Funktionen des Fettgewebes.** *Arndt* (12) und *Hoffmann und Wertheimer* (13) und später *andere Autoren* bestätigten und erweiterten *von Gierkes* Untersuchungsergebnisse über das Auftreten von Glykogen im Fettgewebe. *Scoz* (14), *Ruska und Quast* (15) sowohl als *Felix und Eger* (16) fanden im isolierten Fettgewebe einen respiratorischen Quotienten über 1, unter Bedingungen, unter denen eine gesteigerte allgemeine Fettsynthese zu erwarten ist. Solch ein respiratorischer Quotient kann nur durch eine lokale Fettbildung aus Kohlehydraten erklärt werden. —

Ungefähr um diese Zeit begann ich in der histologischen Abteilung des Münchner Anatomischen Institutes unter der Leitung *Wassermanns* an meiner Doktordissertation zu arbeiten und konnte zeigen, daß Speicherung und Abgabe von Fett in den Fettdepots durch das Nervensystem beeinflußt werden (17). Diese Untersuchungen wiesen deutlich darauf hin, daß die Fettablagerung nicht nur durch das Angebot von Nahrungsstoffen aus der Blutbahn reguliert wird, sondern auch durch Faktoren, die an den Fettzellen selbst angreifen.

Im Jahre 1935 beobachteten *Schönheimer und Rittenberg* unter Anwendung von Isotopen, daß Depotfett dauernd abgebaut, verwendet und erneut gebildet und abgelagert wird. Der erstaunliche Umfang dieser Neubildung wurde zuerst von *Drury* (18) an hungernden und wieder aufgefütterten Ratten in Bilanzversuchen bewiesen. Wenige Jahre später wurden von *Stetten und Boxer* (19), ebenfalls mit Benutzung von Isotopen, *Drurys* Versuchsergebnisse bestätigt und außerdem gezeigt, daß unter normalen Fütterungsbedingungen nur etwa 3% der Nahrungskohlehydrate in Glykogen und etwa 10mal soviel in Fett umgewandelt werden. Experimente an leberlosen Tieren wiesen zwar darauf hin, daß auch andere Gewebe an der Fettsynthese beteiligt sind; *Shapiro und Wertheimer* (20) zeigten, daß Fettgewebe in vitro von hungernden und wieder aufgefütterten Ratten ebenfalls Fett bilden kann. Da jedoch in allen diesen Experimenten mit isotopenhaltigen Kohlehydraten die neugebildeten Leberfettsäuren einen größeren Prozentsatz von Isotopen enthielten als das Körperfett (welches zum größten Teil aus dem Fettgewebe stammt), wurde allgemein die L e b e r als der Hauptort der Fettsynthese angesehen. Die neugebildeten Fette sollten dann auf dem Blutwege zu den Depots gebracht und dort abgelagert werden. Dieser Ansicht nach war das Fettgewebe wieder nur ein relativ inaktives Gewebe, das entsprechend dem Angebot Fett aufnehmen oder abgeben würde.

In diesen Experimenten mit Isotopen wurde außer acht gelassen, daß die neugeformten Fette zu einem verschiedenen Grade in der Leber und im Fettgewebe verdünnt werden, da das letztere zu Beginn des Experimentes etwa 10- bis 20mal soviel Fett enthält wie die Leber. Wir haben darauf hingewiesen, daß unter Berücksichtigung dieses Verdünnungsfaktors das Fettgewebe viel aktiver erscheint. Diese Annahme wurde dann in Untersuchungen mit überlebenden Geweben von Ratten bestätigt. Die gleiche Menge Fettgewebe bildet aus Radioglukose etwa 10- bis 50mal soviel Fettsäuren wie Leberschnitte (21). Experimente, in denen überlebendes Gewebe benutzt wird, geben jedoch nicht notwendigerweise Auskunft über die in vivo vorliegenden physiologischen Vorgänge. *Favarger und Gerlach* (22) zeigten jedoch an Mäusen, die 13 Minuten nach der intravenösen Injektion getötet wurden, daß die gleiche Menge Fettgewebe im Durchschnitt etwa 14mal soviel neugebildetes Fett enthält wie die Leber. Es ist unwahrscheinlich, daß innerhalb dieser kurzen Zeit größere Mengen Fett von der Leber zu den Fettdepots transportiert wurden.

Seit langem hat man vermutet, daß **Insulin** für die Fettbildung notwendig ist. Schwer kranke Diabetiker verlieren Gewicht, nehmen aber zu, wenn sie Insulin erhalten. Der erste

direkte Beweis für die Notwendigkeit dieses Hormons für die Fettsynthese wurde von *Drury* (18) in Bilanzversuchen an Ratten erbracht. *Stetten* (23) zeigte dann, daß in alloxan-diabetischen Tieren der in-vivo-Neubildung von Fetten aus Kohlehydraten praktisch erloschen ist, und nach Insulingaben auf hohe Werte ansteigt. Experimente von *Chernick* u. *Chaikov* (24) mit überlebender Leber von diabetischen und mit Insulin behandelten Tieren wiesen wieder auf dieses Organ als Hauptort der Fettsynthese hin.

Wir konnten nachweisen, daß Vorbehandlung von Ratten mit Insulin nicht nur die Fettsynthese und Oxydation durch die Leber, sondern auch die des Fettgewebes beschleunigt (21, 25). Der Einfluß von über mehrere Wochen sich erstreckenden Insulininjektionen auf die Leber ist relativ kurz. Die Fettbildung durch dieses Organ kehrt nach spätestens einer Woche auf normale Werte zurück, während diejenige des Fettgewebes solange erhöht bleibt als Insulin gegeben wird (Abb. 2). Gibt

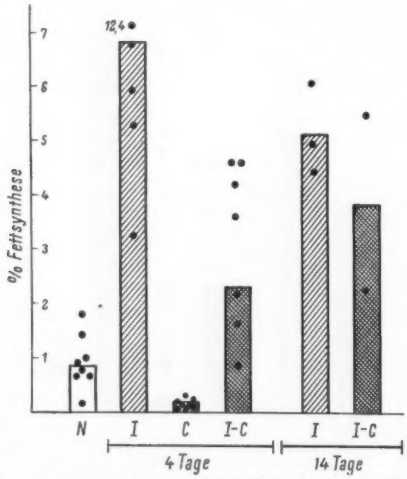


Abb. 2: Fettneubildung aus Glukose durch überlebendes Fettgewebe von normalen, gefütterten Ratten (= N), Ratten injiziert mit 12 E Insulin (= I), mit 5 mg Cortison (= C) oder mit beiden Hormonen (= I—C) für 4 und 14 Tage (25).

man Insulin in größeren Mengen hungernden Ratten, bis es zum hypoglykämischen Schock kommt, so findet man die Glukoseverwertung der Leber für Fettbildung und Oxydation erniedrigt, diejenige des Fettgewebes jedoch erhöht (26). Der Blutzuckerfall im Insulinschock kommt wenigstens teilweise dadurch zustande, daß das Fettgewebe Zucker an sich reißt, selbst dann, wenn die im Blut vorhandene Menge gering ist. Die Leber spielt normalerweise für die Fettneubildung wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle.

Die diabetische Blutzuckersteigerung wird von manchen Autoren als ein zweckmäßiger Mechanismus angesehen, durch den das Gefälle zwischen Blut und den Zellen des Organismus gesteigert wird, und durch das die Verwertung erleichtert werden soll. Erhöhung der Glukosekonzentration bewirkt tatsächlich in isolierten Leberschnitten von diabetischen Tieren einen erheblichen Anstieg der Glukoseoxydation, beeinflußt jedoch weder die praktisch erloschene Fettsynthese von Leber oder Fettgewebe (26). Dieses verschiedenartige Verhalten von Oxydation und Fettbildung gegenüber dem erhöhten Zuckerangebot erregt berechtigte Zweifel, ob alle Wirkungen des Insulins auf den Kohlehydratstoffwechsel ausschließlich auf ein erleichtertes Eindringen von Glukose in die Zellen zurückzuführen sind.

Der Einfluß von Insulin auf den Zuckerstoffwechsel wird allgemein als ein direkter, die Zellen selbst beeinflussender betrachtet. Zusatz von Insulin zu isoliertem Fettgewebe bewirkt die gleiche drei- bis fünffache Steigerung von Fettneubildung (und Oxydation) aus Radioglukose wie Injektion dieses Hormons (25, 27). Seitdem wir unsere ersten Beobachtungen veröffentlichten, ist diese besondere Empfindlichkeit des Fettgewebes für den Nachweis dieses Hormons im Serum von verschiedenen Untersuchern benutzt worden. Die Zunahme von verschwindend geringen Mengen von Insulin im Blut bewirkt eine deutliche Steigerung der Zuckerverwertung durch die Fettzellen.

Untersuchungen von *Scoz u. Mitarb.* (28) haben gezeigt, daß Insulininjektionen bei Hunden eine Zunahme des Fettgewebes verursachen. Wir haben ähnliche Versuche an Ratten durchgeführt und fanden, daß unter dem Einfluß dieses Hormons Fettgewebe ein etwa fünffach beschleunigtes Wachstum zeigte (Abb. 3). Die einzelnen Fettzellen wurden zwar größer, aber der

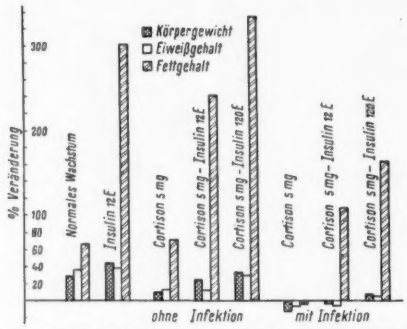


Abb. 3: Einfluß von Insulin und Cortison auf die Zusammensetzung von Ratten. Zu Beginn des Versuches wogen alle Tiere 240 g und hatten einen durchschnittlichen Eiweißgehalt von 41,6 g und einen Fettgehalt von 13,1 g. Nach 14 Tagen ungestörten Wachstums war eine Zunahme dieser Werte zu beobachten, die in der Abbildung („Normales Wachstum") dargestellt ist. Tägliche Insulin- und Cortisoninjektionen während dieser Zeit verursachten die angegebenen Veränderungen (39).

größte Teil des zusätzlich abgelagerten Fettes wurde in neuen Fettzellen gespeichert. Der prozentuelle Eiweißgehalt des nun vermehrt vorhandenen Fettgewebes war praktisch derselbe wie zu Beginn des Versuches. Insulin bewirkt daher ein echtes Wachstum des Fettgewebes. Vorhandene Fettdepots werden größer, und man sieht eine vorzeitige Entwicklung von Fettlagern, die sonst nur bei alten, fetten Tieren zu beobachten sind. Die gesteigerte Nahrungsaufnahme solcher Tiere ist wahrscheinlich zum großen Teil durch den direkten Einfluß des Insulins auf die Fettzellen bedingt. Blutzucker wird in ungewöhnlich großem Maße von diesen Zellen verbraucht und geht so für andere Funktionen verloren. Dieses „Defizit" verursacht den Hunger und die gesteigerte Nahrungsaufnahme — ähnlich wie etwa beim Diabetes.

Verschiedene ältere Beobachtungen von Pathologen weisen darauf hin, daß bestimmte Fettsuchtsformen mit vermehrter Insulinsekretion einhergehen. Bevor wir diese Befunde besprechen, wollen wir hier auf den Einfluß einiger anderer Hormone auf das Fettgewebe hinweisen.

Störungen, die mit einer **Überfunktion der Nebennierenrinde** einhergehen, erzeugen oft eine Fettsucht, wie zum Beispiel die Cushingsche Erkrankung. Unstillbarer Hunger und eine schnelle Gewichtszunahme treten fast immer dann auf, wenn die Erkrankung plötzlich einsetzt. Ähnliche Symptome werden auch während der Verabreichung großer Mengen von Kortikoiden und ACTH beobachtet. Entfernung der erkrankten Nebennieren oder Unterbrechung der Hormonzufuhr bewirken einen schnellen Gewichtsverlust. Solche Beobachtungen können zu dem falschen Schlusse führen, daß bestimmte Rindenhormone die Fettablagerung fördern. Gibt man jedoch dieselben Hormone zu diabetischen Menschen oder Tieren, so wird deren unmaskierter Einfluß sichtbar, nämlich Verlust von Körpergewicht und Fett und Verschlimmerung der diabetischen Stoffwechsellage.

Die Berichte über den Effekt der Kortikoide auf nichtdiabetische Tiere sind nicht einheitlich. Verschiedene Autoren fanden eine Verminderung der Kohlehydratverwertung. Bei Ratten kommt es nach Cortison- oder ACTH-Gaben zu einer Verminderung der Fettsynthese (29, 30), obwohl die Zuckeroxydation nicht notwendigerweise herabgesetzt zu sein braucht (31). Steroid-diabetische Meerschweinchen mit hoher Hyperglykämie und starker Glukoseausscheidung zeigen keinerlei Anzeichen einer verminderten Kohlehydratverwertung (32, 33) und lagern mehr Fett ab als Kontrolltiere (34). Mäuse mit ACTH-sezernierenden Tumoren und allen typischen Symptomen einer Überfunktion der Nebennierenrinde entwickeln

Fettsucht (35) und zeigen eine gesteigerte Fettneubildung (36). Auch beim nichtdiabetischen Menschen ist unter dem Einfluß von Kortikoiden die Glukoseverwertung nicht herabgesetzt, wahrscheinlich ist sie sogar gesteigert (37, 38).

Diese Beobachtungen legen nahe, daß die Wirkung der Kortikoide von einer sekundären Reaktion des Organismus abhängig ist. Ein wesentlicher, und möglicherweise der wichtigste Faktor scheint die Ansprechbarkeit des Inselsystems zu sein. Bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen scheint die Überfunktion der Nebennierenrinde wenigstens zum Teil durch eine gesteigerte Sekretion von Insulin ausgeglichen zu werden, welches durch seine spezifische Wirkung auf das Fettgewebe zur Fettsucht führen kann. Dieser Mechanismus scheint für die vererbliche Fettsucht einiger Mäusestämme von Bedeutung zu sein und spielt möglicherweise eine Rolle für die Pathogenese der menschlichen Fettsucht, worauf später noch eingegangen werden soll. Zunächst soll jedoch die Wirkung bestimmter Rindenhormone auf die Fettspeicherung und den Inselapparat besprochen werden.

Der Einfluß von Cortison, Insulin und von Cortison zusammen mit Insulin auf Ratten ist in Abb. 3 dargestellt. Wachsende Ratten eines bestimmten Körpergewichts (240 g) zeigen innerhalb von 14 Tagen eine nur wenig schwankende Zunahme von Gewicht, Körpereiweiß und Fett. Die Vermehrung des Fettes entspricht derjenigen des Fettgewebes. Tägliche Insulininjektionen bewirken eine fünffache Beschleunigung der Fettdeponierung und des Fettgewebswachstums, ohne den Aufbau von Eiweiß zu beeinflussen. Tägliche Cortisoninjektionen verzögern die normalerweise stattfindende Gewichtszunahme bei allen Tieren. Ratten, die keine Infektionen entwickeln, lagern trotzdem normale Fettmengen ab. Da Cortison die Widerstandsfähigkeit erheblich herabsetzt, kommt es bei etwa der Hälfte der Tiere zu subkutanen Abszessen und anderen Infektionen, die Gewichts-, Eiweiß- und Fettverluste verursachen. Gibt man gleichzeitig Insulin, so speichern selbst diejenigen kranken Tiere, die nicht oder kaum an Gewicht zunehmen, bedeutend mehr Fett als normale Kontrolltiere. Größere Insulinmengen unterdrücken den Steroideffekt völlig, und diese Tiere deponieren ähnlich große Fettmengen (in Fettgewebe von normaler Zusammensetzung) wie Ratten, die kleinere Mengen Insulin ohne Cortison erhalten (39).

Die in den Fettzellen stattfindende Fettsynthese aus Glukose wird, wie schon erwähnt, durch Insulin um ein Mehrfaches gesteigert. Vorbehandlung von Ratten mit Cortison verursacht eine Verminderung der normalen Synthese. Im Fettgewebe von Tieren jedoch, die beide Hormone gleichzeitig erhalten, ist der Insulieneffekt der dominierende (Abb. 2). Diese in-vivo- und in-vitro-Versuche zeigen, daß in Gegenwart beider Hormone immer die Wirkung des Insulins auf das Fettgewebe überwiegt, obwohl dieses Hormon nicht die durch Cortison hervorgerufene Störung im Gesamteiweiß-Stoffwechsel beseitigt.

Unser Interesse an der Wirkung dieser Hormone wurde angeregt durch die Beobachtung einer erheblichen Hyperplasie des Inselapparates bei mit Cortison behandelten Meerschweinchen. Die Gesamtmasse der Inseln kann durch lang dauernde Injektionen auf mehr als das Fünfzigfache ansteigen, neue Inseln werden gebildet, und die vergrößerten und vermehrten Betazellen zeigen alle typischen Zeichen einer erhöhten Aktivität (34). Trotz des gleichzeitig bestehenden Diabetes werden solche Tiere fetter als unbehandelte, und ihre Kohlehydratverwertung ist offensichtlich nicht gestört (32,33). Es scheint daher wahrscheinlich, daß die Bauchspeicheldrüse vermehrt Insulin produziert, welches imstande ist, bestimmte katabolische Wirkungen der Kortikoide aufzuheben. — Bereits im Jahre 1927 hatte *Cushing* bei Patienten mit der nach ihm benannten Erkrankung eine Vergrößerung der Inseln beobachtet, eine Feststellung, die später von verschiedenen anderen Autoren bestätigt wurde.

Ein ähnliches Syndrom wie bei der *Cushing*schen Erkrankung entwickelt sich bei Mäusen mit einem Hypophysentumor, der nur ACTH sezerniert. Dieser Tumor wurde durch Bestrahlung erzeugt und kann auf andere Tiere des gleichen Mäusestammes übertragen werden. Die Nebennieren solcher Tiere nehmen sehr an Größe zu, die Ausscheidung von Rindenhormon steigt erheblich an. Neben anderen charakteristischen Symptomen, wie Hyperglykämie, entwickelt sich eine schwere Fettsucht. Adrenalektomie verhindert alle diese Symptome (35).

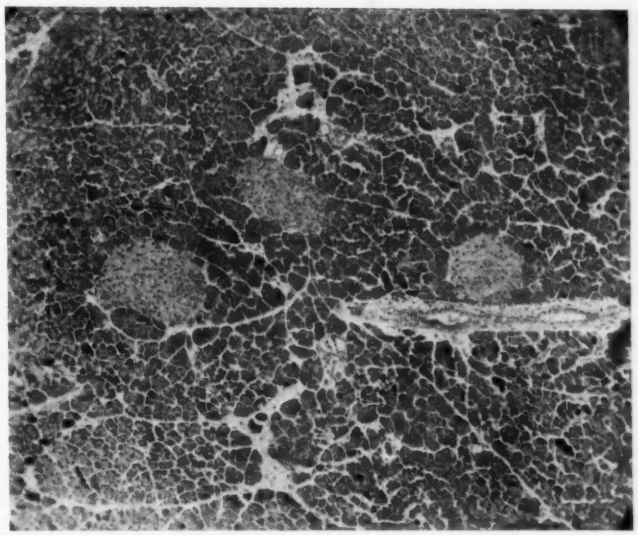


Abb. 4a:

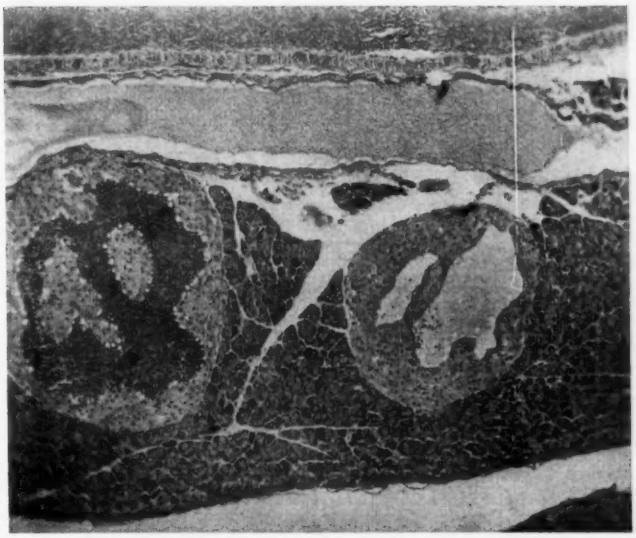


Abb. 4b

Abb. 4: Pankreas einer normalen (a) und einer fettsüchtigen ACTH-tumor-Maus (b) bei 100facher Vergrößerung. Das normale, gleichaltrige Tier wog 24 g. Die fettsüchtige Maus hatte ein Gewicht von 51 g. Die erheblich vergrößerten Inseln der Tumormäuse zeigen häufig zentrale Hohlräume, in welche fingerartige Zellstränge hineinragen und welche nicht selten mit Blut gefüllt sind.

Solche Tiere wiegen etwa 3—4 Monate nach der Übertragung des Tumors doppelt soviel wie unbehandelte Mäuse, und das gesamte Mehrgewicht ist durch Fettgewebe und Fett bedingt. Der Inselapparat ist erheblich vergrößert, und diese Vergrößerung steht in direkter Beziehung zu der Gewichtszunahme. Die Betazellen zeigen deutliche Zeichen gesteigerter Tätigkeit, ihre typische Granulation ist stark vermindert. Auch andere Veränderungen, die in Abb. 4 dargestellt sind, sprechen für eine gesteigerte Aktivität (40).

Kendall (41) wies darauf hin, daß Verabreichung von Corticosteron und Dehydrocorticosteron (aber nicht Cortison) bei bestimmten Mäusestämmen eine gesteigerte Fettablagerung hervorrufen kann. Bei der Wiederholung dieser Versuche, unter Benutzung desselben Mäusestammes wie in unseren Tumorexperimenten, verursachten Corticosterone und Dehydrocorticosterone eine erhebliche Fettsucht und zugleich ganz ähnliche Hyperplasie der Langerhansschen Inseln wie sie bei fetten Mäusen mit ACTH-sezernierenden Tumoren zu beobachten sind. Bei Ratten erzeugte keines dieser Kortikoide eine eindeutig gesteigerte Fettablagerung oder Vergrößerung der Inseln. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß nicht jede Tierart in der gleichen Weise reagiert und weiter, daß die Art des Steroids von Bedeutung ist (42).

Gegen die Annahme, daß die erheblich gesteigerte Nahrungsaufnahme solcher Tiere für die Inselhypertrophie verantwortlich ist, spricht die Feststellung, daß hypothalamisch fettsüchtige Ratten nur eine geringe oder keine Hypertrophie zeigen, und noch mehr die folgende Beobachtung: Mäuse mit ACTH-sezernierenden Tumoren werden auch relativ fett, wenn ihre tägliche Nahrung auf eine Menge beschränkt wird, die keine Gewichtszunahme erlaubt oder sogar eine langsame Gewichtsabnahme bewirkt.

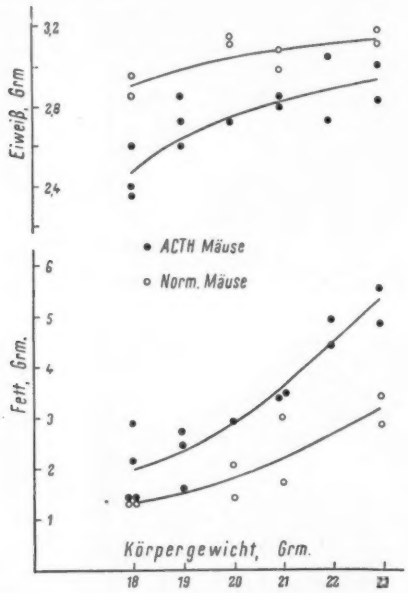


Abb. 5: Körpergewicht, Fett- und Eiweißgehalt von normalen und ACTH-tumor-Mäusen. Alle Tiere wogen 23 g zu Beginn des Experimentes, ehe der Tumor zu wachsen begann. Während der folgenden 6 Wochen erhielten die Mäuse täglich so viel Futter, daß eine Gewichtszunahme verhindert wurde, oder eine langsame Gewichtsabnahme erfolgte. Tumormäuse, das heißt Tiere mit Überfunktion der Nebennierenrinde und des Inselsystems, enthielten immer mehr Fett und weniger Eiweiß (43).

Abb. 5 zeigt Körpergewicht, Fett und Proteingehalt von so behandelten Versuchs- und normalen Mäusen. Zu Beginn des Versuches, bevor der Tumor zu wachsen begann, war das Körpergewicht aller Tiere 23 g, und ihr Eiweiß und Fettgehalt annähernd der gleiche. Bei den normalen Mäusen, die für 6 Wochen auf diesem Gewicht gehalten waren, traten keine eindeutigen Veränderungen dieser Werte ein. Die Tumormäuse dagegen verdoppelten innerhalb dieser Zeit ihren Fettgehalt und verloren Eiweiß. Normale Mäuse mobilisierten während des erzwungenen Gewichtsverlustes Eiweiß langsam, Fett schneller; Tumormäuse verloren wesentlich mehr Eiweiß, und ihr Fettgehalt war, bei gleichem Gewicht, etwa doppelt so hoch wie der der Kontrolltiere. Der Inselapparat aller Tumormäuse war deutlich hypertrophisch, wenn auch weniger wie bei den fettsüchtigen Tieren mit unbeschränkter Nahrungsaufnahme (40). — In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß bei solchen Tumormäusen die Fettneubildung nicht nur gesteigert ist, wenn sie unbeschränkt Futter erhalten, sondern auch wenn die Nahrungsaufnahme wesentlich eingeschränkt ist (36).

Trotz fehlender direkter Beweise ist es sehr wahrscheinlich, daß die unter dem Einfluß von Kortikoiden hypertrophischen Inseln und B-Zellen vermehrt Insulin ausschütten. Die bereits erwähnten klinischen und tierexperimentellen Beobachtungen eines erhöhten Insulinbedarfs beim Diabetes während der Verabreichung von Kortikoiden oder ACTH können nur so erklärt werden. Im gleichen Sinne muß die Beobachtung gedeutet werden, daß Verabreichung von Corticosteron bei normalen Mäusen Inselvergrößerung und Fettsucht erzeugt, während das gleiche Kortikoid bei leicht alloxan-diabetischen Mäusen eine maximale Verschlimmerung des Diabetes, schnellen Gewichts- und Fettverlust und Tod hervorruft (40, 43).

Während der letzten Jahrzehnte wurde bei verschiedenen Mäusestämmen eine **vererbliche Fettsucht** beschrieben. Bei einem dieser Stämme tritt diese Störung zusammen mit einer Hyperglykämie auf, und dieses Syndrom ist durch eine rezessive Keimanlage bedingt. Solche „hyperglykämisch-fettsüchtige" Tiere wurden in den auf Seite 1302 beschriebenen Transplantationsversuchen verwendet. *Bleisch u. Mitarb.* (44) fanden in Verbindung mit dem erhöhten Körpergewicht eine Inselhypertrophie, die durch eine Vermehrung nicht nur der B-Zellen, sondern besonders auch der A-Zellen bedingt ist. Diese Autoren nehmen an, daß die ursprünglich hyperplastischen A-Zellen durch vermehrte Sekretion von Glukagon zunächst eine Blutzuckersteigerung hervorrufen. Diese soll dann eine gesteigerte Insulinausschüttung veranlassen, die zur Fettsucht führt. Die Nebennieren dieser Tiere sind nicht vergrößert und zeigen keinerlei histologische Anzeichen einer gesteigerten Funktion.

Seit vielen Jahren ist eine dominante Fettsuchtsform bekannt, die zuerst von *Danforth* (45) eingehend untersucht wurde und die zusammen mit einer gelben Haarfarbe auftritt. Bei diesen sogenannten „gelben-fettsüchtigen Mäusen" fanden andere Autoren (46) ebenfalls eine Vergrößerung des Inselapparates, erwogen aber, daß die Fettsucht durch Veränderungen in den hypothalamischen Appetitzentren hervorgerufen sein könnte. Wir untersuchten zahlreiche Mäuse dieses Stammes sowohl vor dem Auftreten als mit allen Graden von Fettsucht. Das histologische Bild des Hypothalamus zeigte keine Abweichung von der Norm, die Inseln waren vergrößert, die Anzahl der B-Zellen vermehrt. Außerdem zeigten fettsüchtige Mäuse immer e r h e b l i c h e V e r ä n d e r u n g e n d e r N e b e n n i e r e n r i n d e.

Bei vielen Mäusestämmen findet man normalerweise bei älteren und oft zugleich fetteren Tieren eine subkapsuläre, in der Zona glomerulosa beginnende Hypertrophie. Bei allen gelben-f e t t s ü c h t i g e n Mäusen, bei denen die Gewichtszunahme gewöhnlich mit Beginn der Geschlechtsreife einsetzt, war die s u p k a p s u l ä r e H y p e r t r o p h i e i m m e r s e h r s t a r k a u s g e p r ä g t und auch dann vorhanden, wenn die jungen, normalgewichtigen Geschwistertiere noch keinerlei solche Veränderungen zeigten. Nicht selten entwickeln sich bei älteren „gelben-fettsüchtigen" Tieren Rindenadenome (47).

Fettsucht wurde von *Gardner* (48) bei einem dritten Mäusestamm, den NH-Mäusen, beobachtet, bei denen aus einer subkapsulären Hypertrophie im Alter von etwa einem Jahr häufig Rindenadenome entstehen. Die Entwicklung dieser Adenome geht mit einer Zurückbildung der Ovarien einher (49) und kann — ebenso wie die übermäßige Gewichtszunahme — durch Kastration erheblich beschleunigt werden.

Zahlreiche Untersuchungen bei NH-Mäusen und anderen Mäusestämmen, bei denen nach der Kastration erhebliche Rindenveränderungen und Adenome auftreten, legen den folgenden Entstehungsmechanismus nahe. Die normalerweise zirkulierenden Sexualhormone beeinflussen die Sekretion des Hypophysenvorderlappens, und ihr Ausfall verursacht eine Zunahme der ACTH-Produktion und möglicherweise eine Veränderung in der Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde gegenüber ACTH, welche im histologischen Bild zum Ausdruck kommt. Die Nebennieren sezernieren normalerweise auch oestrogene und androgene Substanzen, welche nun nach der Kastration — und wahrscheinlich auch beim Nachlassen der Keimdrüsentätigkeit — unter dem Einfluß der Hypophyse in verstärktem Maße abgegeben werden. Die Rindenveränderungen dürfen als eine funktionelle kompensatorische Hypertrophie aufgefaßt werden und können unter anderem durch Zufuhr oestrogener und androgener Stoffe verhindert werden.

Wir untersuchten solche NH-Mäuse in allen Fettsuchtsstadien. Das Ausmaß der Rindenveränderungen stand immer in direkter Beziehung zu der Schwere der Fettsucht und außerdem zu einer g l e i c h z e i t i g z u b e o b a c h t e n d e n I n s e l - u n d B - Z e l l h y p e r t r o p h i e, ganz ähnlich wie bei den „gelben-fettsüchtigen" Mäusen (47).

Dieses regelmäßige und gleichzeitige Auftreten von Nebennierenrinden- und Inselhypertrophie und Fettsucht legt einen ursächlichen Zusammenhang und einen ähnlichen Entstehungsmechanismus nahe wie für die durch den ACTH-produzierenden Tumor hervorgerufene Fettsucht, nämlich gesteigerte oder

veränderte Ausschüttung von Rindensteroiden, vermehrte Insulinsekretion und vermehrte Fettablagerung durch die direkte Wirkung dieses Hormons an den Speicherzellen. Ein endgültiger Beweis für die Theorie fehlt jedoch. Untersuchungsergebnisse von *Liebelt* (50) sprechen andererseits sehr für die Nebennierenrinde als direkte Ursache der Fettsucht bei NH-Mäusen. Nach Adrenalektomie (und DOCA-Therapie) kommt es bei NH-Mäusen zum Verlust ihres erhöhten Körpergewichtes, während hypothalamisch-fettsüchtige Mäuse unter solchen Umständen ihr erhöhtes Körpergewicht beibehalten. In ähnlicher Weise fanden wir bei jungen „hyperglykämisch-fettsüchtigen" Mäusen nach Entfernung der Nebennieren keine Unterbrechung der Gewichtszunahme, eine Beobachtung, die die Nebennieren als direkte Ursache dieser Fettsuchtsform ausschließt, während „gelbe-fettsüchtige" Mäuse nach Adrenalektomie schnell ihr Übergewicht verlieren (51).

Nach Kastration kommt es fast immer zu einer Nebennierenhypertrophie, deren Ausmaß von Tierart, Geschlecht, Alter und Zeit der Operation abhängig ist. Das Gesamtgewicht der Nebennierenrinde muß dabei keineswegs vergrößert sein, die Hypertrophie ist oft eine subkapsuläre. Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen weisen, ebenso wie *Stieves* (52) ausgedehnte Studien am Menschen, darauf hin, daß der Funktionszustand der Keimdrüsen weitgehend das funktionelle und histologische Verhalten der Rinde beeinflußt. Ihre Veränderungen nach Kastration sind sehr ähnlich denjenigen, die normalerweise im höheren Alter, nach Erlöschen der Keimdrüsentätigkeit zu beobachten sind.

Ausfall oder Verminderung der Keimdrüsentätigkeit geht häufig mit einer gesteigerten Gewichtszunahme einher. Kastration ist daher eine der häufigst angewandten Methoden, um bei bestimmten Tierrassen eine vermehrte Fettablagerung herbeizuführen. Weniger bekannt ist, daß verschiedene Autoren nach Gonadektomie eine Vergrößerung des Inselapparates beobachteten. *Hoffmann* (53) fand zum Beispiel bei 8 von 12 kastrierten Mäusen eine Verdoppelung des Inselvolumens. Es scheint daher durchaus denkbar, daß die nach Entfernung der Keimdrüsen zu beobachtende Fettsucht durch einen ähnlichen Mechanismus verursacht wird wie die oben bei Mäusen beschriebenen Formen. An eine solche Möglichkeit ist um so mehr zu denken, als Fettsucht sowohl wie Rindenhypertrophie bei NH- und „gelben-fettsüchtigen" Mäusen besonders häufig mit dem verfrühten Aufhören der Eierstocksfunktion in Erscheinung tritt.

Von dieser Voraussetzung ausgehend, kastrierten wir junge Mäuse, Hamster und Meerschweinchen und verglichen einige Monate später deren Fettgehalt und das histologische Bild von Nebennierenrinde und Inselapparat. Operierte Meerschweinchen und Hamstermännchen zeigten häufig eine verminderte Gewichtszunahme. Die Mehrzahl dieser Tiere sowohl wie diejenigen mit normalem oder erhöhtem Körpergewicht wiesen jedoch einen absolut und relativ höheren Fettgehalt auf als die normalen Kontrolltiere.

Bei allen kastrierten Tieren, bei denen der Fettgehalt eindeutig vergrößert war, konnte eine ausgesprochene subkapsuläre Hypertrophie der Nebennieren beobachtet werden. Diese Rindenveränderungen werden besonders deutlich einige Monate nach der Gonadektomie; nicht selten ist um diese Zeit die Menge des extrahierbaren Fettes bis auf das Doppelte vermehrt. Bei solchen fettsüchtigen Tieren findet man immer auch eine erhebliche Inselvergrößerung. Bei Tieren, bei denen sich keine Fettsucht entwickelt, ist gewöhnlich die Rindenhypertrophie geringer, und in diesen Fällen sieht man nie eine Hypertrophie der Inseln. Da hypothalamisch-fettsüchtige Ratten, wie schon erwähnt, keine oder nur eine geringe Inselvergrößerung entwickeln, scheint die Annahme berechtigt, daß Gonadektomie zunächst zu einer vermehrten Sekretion von Nebennierenrindenhormonen und dann von Insulin führt, welches eine gesteigerte Fettablagerung verursacht.

Gelegentlich kann man bei alten, nichtkastrierten Kontrollmäusen ebenfalls eine Fettsucht beobachten. Interessanterweise fanden wir bei solchen Tieren ganz ähnliche Veränderungen der Nebennieren und der Inseln, und gleichzeitig Zeichen einer verminderten Tätigkeit der Ovarien (47).

Vermehrte Sekretion von Rindenhormonen führt jedoch nicht immer zur Fettsucht. Wahrscheinlich ist die Reaktion jedes einzelnen Tieres und noch mehr die der Tierart von entscheidender Bedeutung, wie aus einer Reihe von Beobachtungen geschlossen werden kann. Bei NH-Mäusen geht das Wachstum von Rindenadenomen immer mit einer erheblichen Gewichtsvermehrung einher. CE-Mäuse entwickeln regelmäßig nach der Gonadektomie Rindenadenome mit allen Zeichen einer gesteigerten Hormonsekretion. Zur Fettsucht kommt es jedoch nur bei einer relativ geringen Zahl solcher Tiere. Am deutlichsten kommt die Reaktionsweise verschiedener Tierstämme in *Kendalls* (41) Experimenten zum Ausdruck. *Kendall* beobachtete das Auftreten von Fettsucht nach Einpflanzung von Corticosteron- und Hydrocorticosteron-Tabletten nur bei ganz bestimmten Mäusestämmen.

Der hier beschriebene hormonale Entstehungsmechanismus der Fettsucht spielt möglicherweise auch für die Fettleibigkeit des Menschen eine Rolle. *Simpson* (54) beobachtete bei einem bestimmten Typ fettsüchtiger Kinder eine erhöhte Ausscheidung von Hydrocortison. *Zeyneck* (55) fand Hyperplasie der Nebennierenrinde in 7 von 17 Fällen von konstitutioneller Fettsucht. Schwangerschaft und Klimakterium gehen mit erhöhter Nebennierenrindentätigkeit und nicht selten auch mit gesteigerter Gewichtszunahme einher. *Ogilvie* (56) und *Kup* (57) beobachteten bei etwa der Hälfte von untersuchten fettsüchtigen Personen eine Vergrößerung des Inselapparates, und verschiedene Autoren, besonders *Kraus* (58), haben ein häufiges Zusammentreffen einer Hypertrophie der basophilen Zellen der Hypophyse (welche ACTH sezernieren) und Fettleibigkeit festgestellt.

In welchem Ausmaß menschliche Fettsuchtsformen durch einen endokrinen Mechanismus bedingt sind, und wie oft man im Sinne *Faltas* (1913) von einer pankreatogenen Fettsucht sprechen kann, muß erst durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Immerhin haben unsere Untersuchungen gezeigt, daß exogenes Insulin vermehrte Fettspeicherung hervorrufen kann, selbst unter Bedingungen, unter denen normalerweise ein Gewichtsverlust zu erwarten ist. Verschiedene experimentelle und angeborene Fettsuchtsformen von Tieren sind wahrscheinlich durch eine gesteigerte Insulinsekretion verursacht, wobei dieses Hormon die *Wassermann*schen Fettorgane direkt zu gesteigerter Fettneubildung und vermehrtem Wachstum anregt.

Schrifttum: 1. Newman, Freeman u. Holzinger: Twins. University of Chicago Press, Chicago (1937). — 2. Camerer u. Schleicher: Z. menschl. Vererb.- u. Konst.-Lehre, 19 (1935), S. 32. — 3. von Mueller, Schweiz. med. Wschr., 65 (1935), S. 1065. — 4. Hetherington u. Ranson: Anat. Rec., 78 (1940), S. 149. — 5. Anand u. Brobeck: Yale J. Biol. Med., 24 (1951), S. 123. — 6. von Bergmann: Die Fettsucht. Handb. d. Biochemie des Menschen, Bd. 4 (1908). — 7. Bauer: Innere Sekretion. Berlin, Springer (1927). — 8. Hausberger: Anat. Rec., 122 (1955), S. 507. — 9. Hausberger: Anat. Rec., 130 (1958), S. 313. — 10. Weitze: Hereditary adiposity in mice. Dissertation, Nordisk Insulin Lab., Copenhagen (1940). — 11. Wassermann: Z. Zellforsch., 3 (1926), S. 235. — 12. Arndt: Verh. dtsch. path. Ges., 21. Tagung (1926). — 13. Hoffmann u. Wertheimer: Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 217 (1927), S. 729. — 14. Scoz: Arch. Sci. biol. (It.), 17 (1932), S. 262. — 15. Ruska u. Quast: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak., 179 (1935), S. 217. — 16. Felix u. Eger: Arch. Klin. Med., 182 (1938), S. 623. — 17. Hausberger: Z. mikr.-anat. Forsch., 36 (1934), S. 231. — 18. Drury: Amer. J. Physiol., 131 (1940), S. 536. — 19. Stetten u. Boxer: J. Biol. Chem., 155 (1944), S. 231, S. 237. — 20. Shapiro u. Wertheimer: J. Biol. Chem., 173 (1948), S. 725. — 21. Hausberger, Milstein u. Rutman: J. Biol. Chem., 208 (1954), S. 431. — 22. Favarger u. Gerlach: Helv. Physiol. pharmacol. Acta, 13 (1955), S. 96. — 23. Stetten u. Boxer: J. Biol. Chem., 156 (1944), S. 271; Stetten u. Klein: J. Biol. Chem., 162 (1946), S. 377. — 24. Chernick u. Chaikoff: J. Biol. Chem., 186 (1950), S. 535. — 25. Hausberger: Endocrinology, 63 (1958), S. 14. — 26. Milstein u. Hausberger: Diabetes, 5 (1956), S. 89. — 27. Hausberger u. Hausberger: Fed. Proc., 15 (1956), S. 89. — 28. Scoz, Baer & Boeri: Arch. Sci. Biol., 22 (1936), S. 142. — 29. Welt u. Wilhelmi: Yale J. Biol. Med., 23 (1950), S. 99. — 30. Brady, Lukens u. Gurin: J. Biol. Chem., 193 (1951), S. 459. — 31. Welt, Stetten, Ingle u. Morley: J. Biol. Chem., 197 (1952), S. 57. — 32. Hausberger u. Hausberger: Amer. J. Physiol., 183 (1955), S. 302. — 33. Sturtevant: Anat. Rec., 128 (1957), S. 631. — 34. Hausberger u. Ramsay: Endocrinology, 53 (1953), S. 423. — 35. Fuerth: Recent Progr. Hormone Res., 11 (1955), S. 221; Amer. J. Physiol., 33 (1957), S. 1075. — 36. Zomzely & Mayer: Amer. J. Physiol., 187 (1956), S. 365. — 37. Silvestrini u. Pasargiklian: Folia endocr., 3 (1950), S. 799. — 38. Bastenie, Frankson u. Conrad: J. Clin. Endocr., 13 (1953), S. 865. — 39. Hausberger u. Hausberger: Amer. J. Physiol., 193 (1958), S. 455. — 40. Hausberger u. Ramsay: Endocrinology, in press; 39th Meeting of the Endocrine Society (1957). — 41. Kendall: Conference on Metabolic Aspects of Convalescence. Josiah Macy, Jr. Foundation, Transact. of 10th Meeting, p. 81 (1945). — 42. Hausberger: Fed. Proc., 17 (1958), S. 67. — 43. Hausberger u. Hausberger: Fed. Proc., 18 (1959), S. 65. — 44. Bleisch, Mayer u. Dickie: Amer. J. Pathol., 28 (1952), S. 369. — 45. Danforth: J. Hered., 18 (1927), S. 153. — 46. Silberberg u. Silberberg: Yale J. Biol. Med., 29 (1957), S. 525. — 47. Hausberger: Endocrine Society, 41st Meeting, Atlantic City (1959). — 48. Gardner: Cancer Res., 1 (1941), S. 632. — 49. Frantz: Anat. Rec., 100 (1948), S. 662. — 50. Liebelt: Anat. Rec., 124 (1956), S. 431. — 51. Hausberger: Unveröffentlicht. — 52. Stieve: Z. Geburtsh. Gynaek., 127 (1944), S. 209; Forsch., Fortschr. dtsch. Wiss., 21/22 (1947), S. 154. — 53. Hoffmann: Z. exp. Med., 104 (1939), S. 721. — 54. Simpson: Bull. New York Acad. Med., 27 (1951), S. 723. — 55. Zeynek: Frankfurt. Z. Path., 44 (1933), S. 387. — 56. Ogilvie: J. Path. Bact., 37 (1933), S. 437. — 57. Kup: Endokrinologie, 6 (1930), S. 102. — 58. Kraus: Klin. Wschr., 13 (1934), S. 487.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Franz X. Hausberger, The Daniel Baugh Institute of Anatomy 307 South Eleventh Street, Philadelphia 7 Pa.

DK 616 - 056.52 - 02

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Fakultät RibeirâoPreto, Universität São Paulo (Brasilien)
(Direktor: Prof. Dr. med. *F. Köberle)*

Cardiopathia parasympathicopriva

von FRITZ KOBERLE

Zusammenfassung: Es wird über quantitative Untersuchungen an den Herzganglien bei der chronischen Chagaskardiopathie berichtet und gezeigt, daß die intrakardialen, parasympathischen Nervenzellen hochgradig vermindert oder völlig zerstört sind. Es handelt sich daher bei dieser Form der „neurogenen Kardiopathien" um eine „Cardiopathia parasympathicopriva".

Summary: Report is given on quantitative examinations in the ganglia of the heart in cases of chronic chagas-cardiopathy. It is demonstrated that intracardial parasympathetic nerve-cells are greatly diminished or entirely destroyed. This form of "neurogenic cardiopathy" is therefore a "cardiopathia parasympathicopriva."

Résumé: Cet article rend compte d'examens quantitatifs faits sur les ganglions du coeur dans la cardiopathie de Chagas chronique et montre que les cellules nerveuses parasympathiques intra-cardiaques sont fortement amoindries ou totalement détruites. Cette forme de „cardiopathie neurogène" peut donc être considérée comme une „Cardiopathia parasympathicopriva".

Wir haben in dieser Zeitschrift und an anderer Stelle über eine neue Form der Herzhypertrophie und Dilatation, nämlich die „neurogene", und eine neue Gruppe von Herzkrankheiten, die „neurogenen Kardiopathien", berichtet. Der pathogenetische Grundmechanismus ist einfach und einleuchtend, allerdings nur für den, der gewohnt ist, funktionell zu denken. Es handelt sich um eine Störung des Gleichgewichtes zwischen Sympathikus und Parasympathikus, also der autonomen Innervation, die die Herzaktion in einem außerordentlich fein abgestimmten Zusammenspiel den jeweiligen Erfordernissen des Gesamtorganismus anpaßt. Als klassisches Beispiel einer solchen „neurogenen Kardiopathie" haben wir die chronische Kardiopathie bei der Chagaskrankheit ausführlicher dargestellt. Bei dieser eindrucksvollen Chagaskardiopathie, die zu ungeheuerlichen Kardiomegalien führen kann, liegt der vegetativen Innervationsstörung des Herzens eine weitgehende oder vollkommene Zerstörung der intrakardialen Herzganglien zugrunde. Da es sich bei den intrakardialen Nervenzellen des menschlichen Herzens vorwiegend oder ausschließlich um parasympathische Ganglienzellen handelt, kann man im Falle der Chagaskardiopathie — cum grano salis — von einer „Cardiopathia parasympathicopriva" sprechen.

Die Folgen einer derartigen parasympathischen Denervierung des Herzens, die keineswegs etwa mit einer Vagusdurchtrennung, bei der die intrakardialen Ganglienzellen erhalten und funktionstüchtig bleiben, gleichgesetzt werden darf, können leicht auf der Basis unserer Kenntnisse über die Physiologie der Herzinnervation abgeleitet werden. Es kommt zu einem relativen oder absoluten Übergewicht des Sympathikus mit Tachykardie, Neigung zu Anfällen von paroxysmaler Tachykardie, Neigung zu Extrasystolien, erhöhtem Sauerstoffbedarf des Herzmuskels, unökonomischer Arbeitsweise, besonders bei Belastung usw. Auf die Symptomatologie der Chagaskardiopathie gehen wir hier nicht weiter ein, sondern wollen vor allem über das grundlegende morphologische Substrat dieser Herzinnervationsstörung auf Grund quantitativer Untersuchungen an den Herzganglien berichten.

Material und Technik: Die vorliegende Untersuchung basiert auf 116 116 Serienschnitten von fünf Vergleichsfällen ohne Herzkrankheit und 30 Fällen von chronischer Chagaskardiopathie. Da bekanntlich die Hauptmasse der Herzganglien in der Hinterwand der Vorhöfe, besonders des rechten, zu finden ist, sahen wir uns vor die Aufgabe gestellt, in einem entsprechenden Anteil der rechten Vorhofshinterwand bei Vergleichs- und Chagasfällen die Zahl der Ganglienzellen zu bestimmen. Dabei ergab sich die große Schwierigkeit, eine einigermaßen brauchbare Relation zwischen der Größe des Vorhofs der Normalfälle zu den oft geradezu gigantisch erweiterten Vorhöfen der Chagasfälle herzustellen. Wir haben dieses schwierige Problem einfach dadurch gelöst, daß wir in allen Fällen die gesamte Vorhofshinterwand zwischen der Einmündung der beiden Hohlvenen in Serie aufgeschnitten haben und die Gesamtzahl der Ganglienzellen in diesem Bereich bestimmten. Da die Vorhofserweiterung bei den Chagasfällen mit einer gleichzeitigen Erweiterung der Hohlvenen verbunden ist, konnten wir damit rechnen, daß in beiden Gruppen annähernd das gleiche Areal zur Untersuchung gelangte. Der Streifen der Vorhofswand wurde in geschlossener Serie aufgeschnitten und in jedem 7. Schnitt (Schnittdicke 7 μ) die Gesamtzahl der Nervenzellen ausgezählt. Durch diese Zählmethode wurde doppeltes Zählen von Ganglienzellen weitgehend vermieden und wurden der Wirklichkeit möglichst nahekommende Werte erzielt.*)

Ergebnisse: Als durchschnittliche Anzahl der Ganglienzellen im Bereich zwischen oberer und unterer Hohlvene der Normalpersonen ergaben sich **4523 Ganglienzellen** (vgl. Abb. 2).

Bei den 30 Fällen von chronischer Chagaskardiopathie erhielten wir hingegen als Mittelwert **1175 Ganglienzellen** (vgl. Abb. 2).

Diese Untersuchungsergebnisse bedürfen eigentlich keines weiteren Kommentars. Ein solcher ist aber doch insofern notwendig, als die bei den Chagasfällen angeführten Zahlen nicht der tatsächlichen Anzahl der f u n k t i o n s t ü c h t i g e n Ganglienzellen entsprechen. Wir haben nämlich alle Ganglienzellen gezählt, ohne Rücksicht darauf, ob sie normal oder pathologisch verändert waren, um von vornherein den zu erwartenden Einwand zu entkräften, daß wir ein subjektives und qualitatives Kriterium bei unseren Untersuchungen angewandt hätten.

Wir zeigen in Abb. 1 von den 35 ausgezählten Ganglienzellen des Falles 7 die 12 weniger stark veränderten Nervenzellen, wobei auch der nicht histologisch Geschulte ohne weiteres erkennt, daß es sich um pathologisch veränderte Ganglienzellen, zum Teil schon mit Umwandlung in Terplansche Knötchen, handelt. Es ist aber nicht unsere Absicht, auf diese Veränderung weiter einzugehen, denn über qualitative Veränderungen der Herzganglien liegt eine Reihe von Untersu-

*) Wir möchten an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. H. C h i a r i (Patholog. Univ.-Institut Wien) und Herrn Prof. Dr. med. H. M e e s e n (Patholog. Institut der med. Akad. Düsseldorf) für die freundliche Übersendung von Material für die Vergleichsuntersuchung an Normalfällen danken.

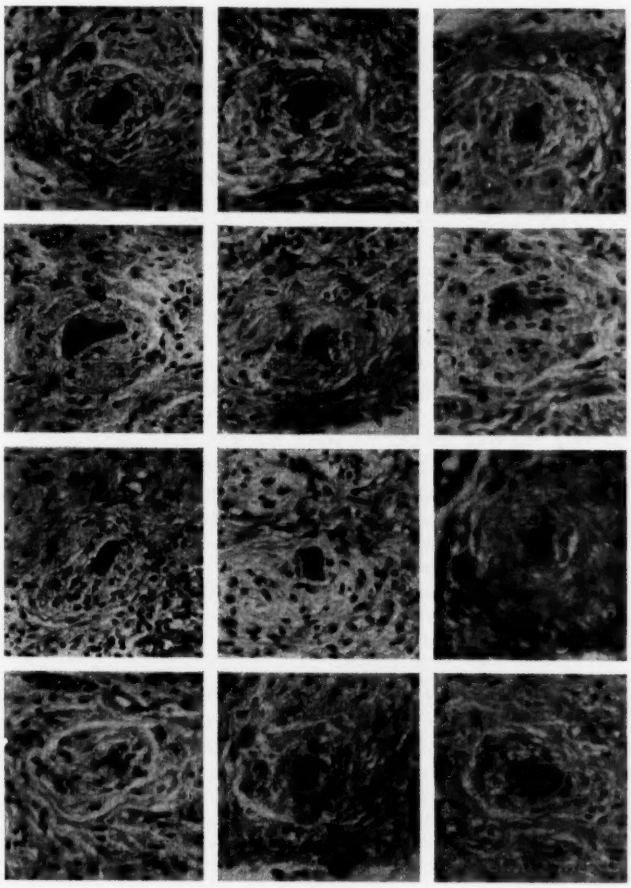


Abb. 1: 12 Ganglienzellen von den ausgezählten 35 Zellen des Falles 7. Es wurden die weniger stark veränderten Ganglienzellen ausgesucht, die alle schwere Alterationen zeigen und zum Teil bereits Bildung von Terplanschen Knötchen erkennen lassen.

chungen vor, wobei die Autoren zu recht divergenten Schlüssen hinsichtlich der pathogenetischen Bedeutung dieser Ganglienzelläsionen kommen. Wir gehen deshalb nicht näher auf diese qualitativen Studien ein und beschränken uns auf die erhaltenen quantitativen Resultate, um so mehr, als uns derartige Untersuchungen aus der Literatur nicht bekannt sind.

Besprechung der Ergebnisse

Wie wir in früheren Arbeiten ausgeführt haben, ist die fundamentale Läsion bei der Chagaskardiopathie eine hochgradige Verminderung oder vollkommene Zerstörung der intrakardialen Ganglienzellen. Diese Denervierung des Herzens quantitativ zu demonstrieren, ist die Aufgabe dieser Arbeit, und wir glauben, daß die Ergebnisse — siehe Abb. 2 — für sich sprechen, indem ein Mittelwert von 4523 Ganglienzellen im Normalherzen einem solchen von 1175 Ganglienzellen im Chagasherzen gegenübersteht. Da die Auswahl der Fälle mit der Treffermethode erfolgte, sind so gut wie alle Evolutionsstadien der Chagaskardiopathie, vom anscheinend normalen Herzen bis zur hochgradigen Kardiomegalie mit schweren hypoxämischen Myokardschäden, in dem untersuchten Material vertreten. Das Alter der Patienten schwankt zwischen 11 und 70 Jahren, die Grenzwerte für die Herzgewichte betragen 180 und 1090 g.

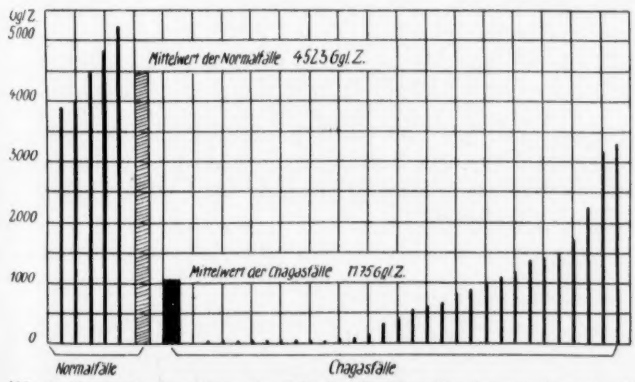


Abb. 2: Graphische Darstellung der Zahl der Ganglienzellen bei den Normal- und Chagasfällen.

Man könnte nun versucht sein, die Intensität der Herzdenervierung mit der Gewichtserhöhung der Herzen in Beziehung zu bringen, um zu beweisen, daß die Schwere der Herzerkrankung vom Grad der Zerstörung parasympathischer Ganglienzellen abhängt. Obwohl wir diese Prämisse für falsch halten und überdies glauben, daß die Anzahl der Fälle zu gering ist, haben wir in Abb. 3 und 4 die Ergebnisse einer solchen Gegenüberstellung dargestellt. Da 15 Herzen weniger und 15 Herzen mehr als 500 Ganglienzellen aufwiesen, haben wir die 30 Chagasfälle in zwei Gruppen zu je 15 Fällen mit weniger und ebenso vielen Fällen mit mehr als 500 Nervenzellen unterteilt. Aus der Abb. 3 könnte man somit ablesen, daß die Schwere der Herzkrankheit — gemessen an der Gewichtszunahme des Herzens — tatsächlich der Intensität der Denervierung parallel geht. Die Abb. 4, die eine weitere Aufgliederung der Fälle wiedergibt, belehrt uns aber eines Besseren; die Unterschiede sind keineswegs signifikant. Dies ist — nach unserer Erfahrung an einem mehrere hundert Fälle umfassenden Obduktionsmaterial und auf Grund klinischer Untersuchungen an zahlreichen Chagasfällen — keineswegs nur als „Fehler der kleinen Zahl" aufzufassen. Es ist zwar sicher kein Zufall, daß Fall 1 mit null Ganglienzellen ein Herzgewicht von 1090 g, also das höchste Herzgewicht in unserer Gruppe, und die beiden Fälle mit über 3000 Ganglienzellen Herzgewichte von 290 bzw. 250 g aufweisen. Trotzdem, die Schwere der Herzkrankheit — gemessen an der Herzvergrößerung — geht nicht dem Denervierungsgrad parallel! Wir haben immer betont, daß bei der Chagaskrankheit die Denervierung der Organe als letzte und entscheidende Ursache für die auftretenden morphologischen Veränderungen anzusehen ist, daß aber die Dener-

Abb. 3: Gegenüberstellung des mittleren Herzgewichtes von 15 Chagasfällen mit weniger und 15 Fällen mit mehr als 500 Ganglienzellen.

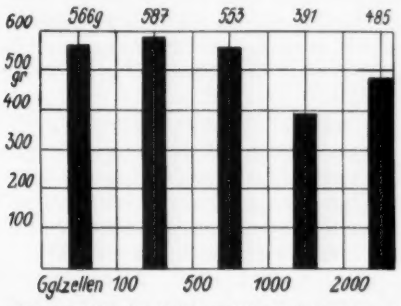


Abb. 4: Mittlere Herzgewichte der 30 Chagasfälle in 5 Gruppen nach der Zahl der Ganglienzellen aufgeteilt. Gruppe 1 — weniger als 100 Gglz. — 11 Fälle; Gruppe 2 — weniger als 500 Gglz. — 4 Fälle; Gruppe 3 — weniger als 1000 Gglz. — 5 Fälle; Gruppe 4 — weniger als 2000 Gglz. — 7 Fälle; Gruppe 5 — mehr als 2000 Gglz. — 4 Fälle.

vierung allein das Ausmaß der Organveränderungen nicht bestimmt. Es sind darüber hinaus zahlreiche Faktoren mitverantwortlich, die wir im einzelnen nicht aufzählen wollen, deren wichtigster aber die Leistung ist, die einem solchen denervierten Organ abverlangt wird. Das kommt beim Herzen ganz besonders zum Ausdruck. Die morphologischen Veränderungen am Herzen, angefangen von der Hypertrophie, der Dilatation, über die verschiedensten hypoxämischen Läsionen mit Aneurysmenbildung und parietaler Thrombose bis zur exzessiven Kardiomegalie, stellen wesentlich eine Funktion der Größe und der Dauer der Belastung des denervierten Herzens dar. Da die große Mehrzahl der Chagaskranken in der frühesten Kindheit infiziert wurde und die Ganglienzellzerstörung im wesentlichen in der akuten Phase der Erkrankung erfolgt, ist es selbstverständlich, daß die Herzveränderungen mit dem Alter zunehmen und darüber hinaus vom Beruf und vom Geschlecht abhängen. Es nimmt daher nicht wunder, daß in unserem Material — selbstverständlich auch in den klinischen Statistiken — die an der Kardiopathie verstorbenen Männer die Frauen um fast das 3fache überwiegen. Es wäre daher hochinteressant, in einer statistischen Auswertung neben dem essentiellen Faktor der Denervierung alle zusätzlichen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Beruf etc. zu berücksichtigen. Für eine derartige Auswertung ist aber unser bisher auf den Grad der Denervierung untersuchtes Material von 30 Fällen zu gering. Darüber hinaus besteht auch noch die Schwierigkeit, in allen Fällen wirklich exakte Angaben über den Patienten zu erhalten.

Daß eine schwere körperliche Belastung selbst zum Versagen eines normalen Herzens führen kann, ist allgemein bekannt und die gleiche Feststellung für ein krankes Herz nicht mehr als ein Gemeinplatz. Der plötzliche Tod infolge körperlicher Belastung ist daher bei der Chagaskrankheit etwas sehr Häufiges. Er tritt aber ebenso häufig bei physischer Belastung und oft genug auch ohne äußerlich erkennbare Ursache auf. Der Volksmund weiß zu berichten, daß große Freude oder großes Leid töten können. Freilich wird dies bei einem völlig gesunden Herzen nur sehr selten vorkommen. Beim Chagasherzen ist dies aber so häufig, daß diese Tatsache in weiten Kreisen der brasilianischen Landbevölkerung sehr gut bekannt ist. *Carlos Chagas* hat bereits in seinen ersten Arbeiten darüber berichtet, daß in der Gegend, in der er die Krankheit entdeckt hat (Lassance), kaum eine Familie anzutreffen ist, die nicht eines oder mehrere ihrer Mitglieder durch **plötzlichen Herztod** — oft aus anscheinend voller Gesundheit — verloren hätte. Beispiele von plötzlichem Herztod infolge körperlicher Anstrengung haben wir in einer früheren Arbeit in dieser Zeitschrift schon angeführt. Wir bringen daher einige Beispiele von psychischer Belastung: Es ist in vielen Spitälern im Inneren Brasiliens bekannt, und wir verfügen in unserem Material über mehrere derartige Fälle, daß ein Chagaskranker in schwer dekompensiertem Zustand in das Krankenhaus eingeliefert wird, nach wochenlanger Behandlung in kompensiertem Zustand zur Entlassung kommt und an der Pforte des Spitals wie vom Blitz getroffen tot zusammenbricht. Es ist dann schwer zu entscheiden, ob die Freude über die Entlassung oder Schreck und Furcht vor dem oft mehr als trostlosen Leben, das ihn außerhalb des Spitals erwartet, als Todesursache anzusehen ist. Der Mechanismus ist schließlich der gleiche, eine Ausschüttung von Neurohormonen des Nebennierenmarkes und an den sympathischen Nervenendigungen des Herzens, die zum Kammerflimmern führt. Bei einem parasympathisch teilweise oder vollkommen denervierten Herzen ist diese Todesursache geradezu eine Selbstverständlichkeit, auch dann, wenn das Herz makroskopisch keine Veränderungen aufweist. Vergeblich sucht dann der Pathologe durch histologische und chemische (Vergiftungsverdacht) Studien, die Todesursache zu ermitteln. Das „Atrium mortis" findet sich in der Hinterwand der Atrien des Herzens, und die Todesursache heißt „Cardiopathia parasympathicopriva".

Zwei weitere Beispiele von plötzlichem Tod durch Kammerflimmern: Eine 36j. Frau, die nie ernstlich über Herzbeschwerden geklagt hat, sitzt während eines heftigen Tropengewitters beim Fenster an der Nähmaschine und arbeitet. Plötzlich ein greller Lichtschein und ein ohrenbetäubender Donnerschlag, und die Frau bricht tot zusammen. Verdacht auf Tod durch Blitzschlag! Bei der Autopsie keine Spur von Strommarken — Tod an Chagaskardiopathie bei nur geringen makroskopischen Herzläsionen. Und schließlich eine junge Frau beim Zahnarzt! Der Dentist sieht sich genötigt, eine Zahnextraktion vorzunehmen, bereitet die Injektion vor, und in dem Augenblick, als er die Spritze zum Mund der Patientin führt — ohne noch die Schleimhaut zu berühren —, sinkt die Patientin tot im Stuhl zusammen — Cardiopathia parasympathicopriva!

Wir können uns hier nicht weiter über die Chagaskardiopathie, die als „Cardiopathia parasympathicopriva" unter den „neurogenen Kardiopathien" als Paradestück gelten kann, verbreitern. Es war lediglich unsere Absicht, auf Grund umfangreicher quantitativer morphologischer Untersuchungen am intrakardialen Nervensystem den Nachweis zu erbringen, daß das vegetative Nervensystem in Biologie und Pathologie eine eminente Bedeutung besitzt, wie es beim Menschen als einem geistig-seelisch-körperlichen Wesen gar nicht anders sein kann. Diese Bedeutung des vegetativen Nervensystems ist bei der „Cardiopathia parasympathicopriva chagasica" mit „Händen zu greifen", und die morphologischen Konsequenzen der vegetativen Gleichgewichtsstörung am Herzen können nur als großartig bezeichnet werden. Was aber bei der Chagaskrankheit so offen zutage liegt, gilt — mutatis mutandis — außerordentlich mannigfaltig und wechselnd nach Art und Ausmaß für alle krankhaften Vorgänge. *W. Raab* hat den „Hormonal and neurogenic cardiovascular disorders" ein umfangreiches Buch gewidmet, in dem er vor allem die biochemische Seite des Problems aufzeigt. *Raab* wendet sich gegen ein vorwiegend mechanistisches Denken in der Medizin und möchte Kardiologen und andere Ärzte überzeugen, daß neuroendokrine und endokrine Einflüsse eine grundlegende und entscheidende Rolle bei vielen kardiovaskulären Störungen spielen. Das gleiche Anliegen bewegt uns, wenn wir Serienuntersuchungen in großem Stil vornehmen und damit einen morphologischen Beitrag zu dem genialen Konzept einer „dynamischen Korrelationspathologie funktioneller Systeme, in der dem vegetativen Nervensystem eine entscheidende Bedeutung zukommt" *(Herbert Siegmund)*, leisten.

Wir wollen diesen Artikel nicht schließen, ohne nochmals — 50 Jahre nach der Entdeckung — den genialen Entdecker der Krankheit *Carlos Chagas* zu Worte kommen zu lassen. *Chagas* erwähnt in seinen Arbeiten unter anderen Erklärungsversuchen der so eigenartigen Symptomatologie der Chagaskardiopathie immer wieder eine mögliche nervöse Komponente, sei es infolge Läsion der sensitiven Herznerven oder sei es durch Erhöhung des Sympathikotonus. Mit einem richtigen Spürsinn, der dem exakten und zugleich genialen Beobachter eigen ist, hat *Carlos Chagas* ohne Kenntnis von den schweren Alterationen des intrakardialen Nervensystems den weiteren Weg der Forschung vorausgesehen. Wir haben den Nachweis erbracht, daß es sich tatsächlich um eine Erhöhung des Sympathikustonus handelt, die dadurch zustande kommt, daß die zügelnde Vaguswirkung durch Zerstörung der peripheren Neuronen wegfällt. Es handelt sich bei dieser eigenartigen Herzkrankheit daher keineswegs nur um eine „chronische Chagasmyokarditis", wie heute immer noch die Mehrzahl der Untersucher glaubt, sondern ganz im Einklang mit der genialen Intuition des Entdeckers um eine „Cardiopathia parasympathicopriva chagasica".

Nähere Schrifttumsangaben können beim Verfasser angefordert werden.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. Köberle, Faculdade Medicina, Ribeirão Preto, Brasilien.

DK 616.12 - 02 : 616.937.3

Aus dem Thorndike Memorial Laboratory, der II. und IV. (Harvard-)Med. Abt. des Boston City Hospital und aus dem Department of Med., Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Demethylchlortetracyclin

Ein neues und stabileres Antibiotikum der Tetracyclingruppe mit höherer und länger anhaltender antibakterieller Wirkung*)

von HANS A. HIRSCH, CALVIN M. KUNIN und MAXWELL FINLAND

Zusammenfassung: Die Autoren geben einen kurzen Überblick über die Entwicklung und wichtigsten Daten der Tetracycline unter besonderer Berücksichtigung von Arbeiten aus dem Thorndike Memorial Laboratory und dem Boston City Hospital. Sie berichten über Demethylchlortetracyclin (DMCT), ein neues Antibiotikum der Tetracyclingruppe, und vergleichen seine bakteriologischen, pharmakologischen und klinischen Eigenschaften mit denen von Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin. Das neue Antibiotikum erwies sich in vitro bei 85% von etwa 900 kürzlich aus Infektionen gezüchteten Bakterienstämmen, die 15 verschiedenen Spezies angehörten, als genau so wirksam oder wirksamer als jeweils das beste seiner Analogen. Bei oraler Verabreichung erzeugt DMCT einen viel höheren und bedeutend länger anhaltenden Blutspiegel als gleiche Dosen der früheren Tetracycline. Diese erhöhte und länger andauernde Wirkung von DMCT beruht auf seiner langsameren Ausscheidung durch die Nieren und auf seiner größeren Beständigkeit bei gleicher oder höherer antibakterieller Wirksamkeit pro Gewichtseinheit. Es wird darauf hingewiesen, wie wichtig es ist, beim Vergleich verwandter Antibiotika in Körperflüssigkeiten einen gemeinsamen Beziehungsstandard zugrunde zu legen. Vergleiche der absoluten individuellen Konzentrationen ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen antibakteriellen Wirksamkeit der einzelnen Substanzen sind irreführend und erlauben keine Schlüsse über den relativen therapeutischen Wert derselben. Von den noch beschränkten klinischen Beobachtungen mit DMCT kann man erwarten, daß es bei tetracyclinempfindlichen Infektionen in bedeutend geringeren oder weniger häufigen Dosen als seine Analogen gute therapeutische Resultate erzielt.

Summary: The authors reviewed the development of the tetracycline antibiotics, with particular reference to the contributions from the Thorndike Memorial Laboratory and the Boston City Hospital. The bacteriological, pharmacological and clinical properties of the new analogue demethylchlortetracycline (DMCT) are described and compared with those of chlortetracycline, oxytetracycline and tetracycline. The new antibiotic was found to be at least as active as the best of the others against 85% of 900 recently isolated strains of 15 pathogenic species. Oral administration of DMCT produces much greater and longer sustained antibacterial activity in serum than those resulting from equivalent doses of the earlier 3 analogues; this is due to its greater stability, slower urinary excretion and generally higher activity. Emphasis was placed on the importance of using a single reference standard in comparing the antibacterial activity of related antibiotics in body fluids; Comparisons based on the concentrations of the individual antibiotics may be deceptive.

From the still limited clinical experience with DMCT one may expect that susceptible infections would respond favorably to significantly lower or less frequent doses as compared with those required for the other tetracyclines.

Résumé: Les auteurs de cet article évoquent brièvement le développement et les dates les plus importantes de la tétracycline en accordant une attention toute pariculière aux travaux du Thorndike Memorial Laboratory et du Boston City Hospital. Ils rendent compte d'un nouvel antibiotique du groupe de la tétracycline, la démethylchlortetracycline (DMCT), et comparent ses propriétés bactériologiques, pharmacologiques et cliniques à celles de la chlortétracycline, de l'oxytétracycline et de la tétracycline. Dans 85% d'environ 900 familles de bactéries cultivées à partir d'infections récentes et appartenant à 15 espèces différentes, le nouvel antibiotique s'est révélé in vitro aussi efficace ou plus efficace que le meilleur de ses analogues dans chaque cas examiné.

Administrée par voie buccale, la DMCT produit une concentration sanguine beaucoup plus élevée et plus durable que l'ancienne tétracycline à doses égales. Cet effet supérieur et plus durable de la DMCT repose sur son élimination plus lente par les reins et sur sa plus grande stabilité, son efficacité antibactérielle étant égale ou supérieure par unité de poids.

Les auteurs soulignent combien il est important de trouver un élément de rapport commun quand on compare des antibiotiques apparentés dans les liquides du corps. Comparer les concentrations individuelles absolues sans égard à l'efficacité anti-bactérielle différente des diverses substances aboutit à des erreurs et ne permet pas de tirer des conclusions sur la valeur thérapeutique relative de ces substances. Les observations cliniques concernant la DMCT sont encore restreintes, mais on peut déjà s'attendre à obtenir de bons résultats thérapeutiques dans tous les cas d'infections sensibles à la tétracycline avec des doses sensiblement plus réduites ou moins fréquentes que pour les analogues.

Das erste aus der Gruppe chemisch verwandter Antibiotika, die jetzt unter dem Namen Tetracycline bekannt sind, und ebenfalls das erste der sogenannten Breitspektrumantibiotika, das zum klinischen Gebrauch allgemein verfügbar war, ist **Aureomycin****). Es wurde von einer neuen Spezies der Aktinomyzeten gebildet, die von *Duggar* beschrieben und Streptomyces aureofaciens benannt wurde. Über die Entdeckung, die Eigenschaften und die ersten Resultate der klinischen Anwendung von Aureomycin wurde auf der „Konferenz über Aureomycin" der New York Academy of Sciences am 21. Juli 1948 zum erstenmal berichtet (1).

Fast zwei Jahre später wurde die Entdeckung eines zweiten Antibiotikums dieser Gruppe veröffentlicht. Berichte über die klinische Anwendung wurden vor demselben Forum am 16./17. Juni 1950 bekanntgegeben (2). Das Antibiotikum **Terramycin** wurde von einem anderen neuen Aktinomyzeten gebildet, der Streptomyces rimosus benannt wurde.

Schon von allem Anfang an wurde vermutet, daß Terramycin eng mit dem Aureomycin verwandt sei. Diese Annahme stützte sich auf das im wesentlichen gleiche antibakterielle Spektrum dieser beiden Antibiotika, die sehr ähnlichen klinischen Ergebnisse und die hochgradige Kreuzresistenz von Bakterienstämmen, die in vitro durch wiederholte Züchtung auf Nährböden mit steigender Antibiotikakonzentration gegen das eine oder das andere der beiden resistent gemacht wurden.

Die wesentlichen Unterschiede, die zwischen den beiden Antibiotika gefunden wurden, bestanden in einigen ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften. Terramycin zeichnet sich durch

*) Teilweise unterstützt durch eine Forschungsbeihilfe des National Institute of Health, U. S. Public Health Service.

**) Das eigentlich zuerst beschriebene, der allgemein angewandten Breitspektrumantibiotika war Chloromycetin, dem später die pharmakologische Bezeichnung Chloramphenicol gegeben wurde. Die Berichte von Ehrlich u. Mitarb. und von Smadel u. Jackson wurden in der Ausgabe vom 31. Okt. 1947 von Science veröffentlicht; auf den Markt jedoch kam dieses Antibiotikum erst einige Monate nach Aureomycin.

höhere Stabilität aus, und es fehlt ihm das im Aureomycin organisch gebundene Chloratom.

Intensive Untersuchungen zur Aufklärung der chemischen Struktur der genannten Antibiotika wurden in den Forschungslaboratorien beider Hersteller betrieben und führten beinahe gleichzeitig zur Entdeckung der chemischen Formeln. Es stellte sich heraus, daß beide dieselbe Grundstruktur besaßen und nur zu einem geringen Grade voneinander abwichen. — Außerdem wurde fast zur selben Zeit von beiden Laboratorien bekanntgegeben, daß eine Substanz mit der chemischen Grundstruktur, die beiden gemeinsam war, und die von einem der Industrie-Laboratorien **Tetracyclin** benannt wurde, durch Hydrierung von Aureomycin mit Palladium als Katalysator hergestellt werden konnte. Diese Reaktion bestand in der Entfernung von dem im Aureomycin organisch gebundenen Chloratom. Es wurde gezeigt, daß Terramycin sich von Tetracyclin nur durch eine Hydroxylgruppe unterschied, die dem Tetracyclin sowie dem Aureomycin fehlte.

Nach Bekanntwerden dieser Ergebnisse wurde der Name Tetracyclin (TC) als die pharmakologische Bezeichnung für das dechlorierte Aureomycin — eine Struktur, die allen 3 Analogen gemeinsam war — beibehalten. Die ursprünglichen Namen der beiden ersten Antibiotika, nämlich Aureomycin und Terramycin, wurden dann von den Herstellern als Handelsnamen benützt. Als pharmakologische Beizeichnung erhielten sie die Namen „Chlortetracyclin" (CTC) bzw. „Oxytetracyclin" (OTC). Tetracyclin (TC) ist in den USA unter den folgenden Handelsnamen auf dem Markt: Achromycin, Tetracyn, Polycycline, Steclin, Panmycin.

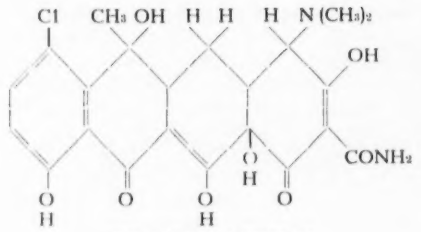
Im August 1957 beschrieben *McCormick u. Mitarb.* (4) eine neue Gruppe von Substanzen, die mit den bereits bekannten Tetracyclinen eng verwandt waren. Zwei von diesen, nämlich 6-Demethyltetracyclin und 7-Chlor-6-Demethyltetracyclin wurden von einem Mutationsstamm von Streptomyces aureofaciens *Duggar* gebildet, von dem ursprünglich CTC gewonnen wurde. Als pharmakologische Bezeichnung für 7-Chlor-6-Demethyltetracyclin wurde Demethylchlortetracyclin (DMCT) gewählt; der Handelsname in den USA und Kanada ist Declomycin, in Europa und in anderen Ländern Ledermycin. Die beiden neuen demethylierten Tetracycline erwiesen sich als sehr widerstandsfähig gegen Säuren und Basen und zeigten eine ähnliche antibakterielle Wirksamkeit wie ihre methylierten Analogen. Vorläufige Untersuchungen von *Sweeney u. Mitarb.* (5) zeigten, daß orale Verabreichung von DMCT beim Menschen länger anhaltende Blutspiegel ergab als TC oder Demetyhltetracyclin (DMT). Außerdem erwies sich DMCT als bedeutend wirksamer als DMT oder TC.

Die chemischen Strukturformeln der vier Tetracycline zeigt Abb. 1.

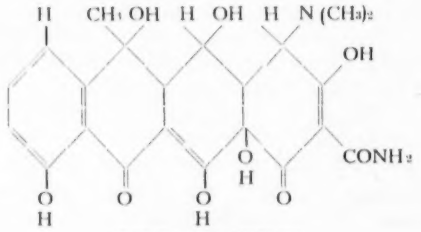
Im Rahmen dieses Artikels ist es selbstverständlich nicht möglich, einen Überblick über die umfangreiche Literatur der Tetracycline zu geben. Es soll hier hauptsächlich über das neue Antibiotikum DMCT und die Untersuchungen, die im Thorndike Memorial Laboratory und im Boston City Hospital darüber ausgeführt wurden, berichtet werden. — Da jedoch einige der ersten klinischen Arbeiten über jedes der drei anderen Tetracycline aus diesem Institut stammen, dürfte ein Überblick über einige der früheren Artikel zum Vergleich von Interesse sein. Diese Arbeiten beschränkten sich hauptsächlich auf bakterielle Infektionen. Über die bedeutende Wirksamkeit der Tetracycline bei experimentellen und klinischen Infektionen mit Rickettsien und Viren der Psittakosis-Lymphogranulomavenereum-Gruppe, die ebenfalls von größtem Interesse ist, wurde von verschiedenen anderen Autoren berichtet.

Chlortetracyclin

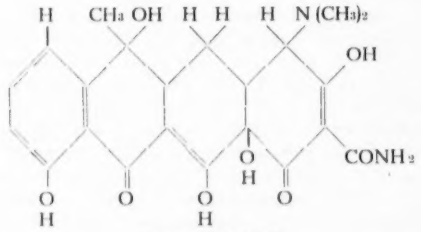
Die Ergebnisse der ersten Untersuchungen (6) zeigten, daß CTC gegen die meisten pathogenen Kokken und Stäbchen in vitro wirksam war. Das Antibiotikum erwies sich als haltbar in trockenem Zustand in verschlossenen Ampullen. In wässeriger Lösung, im Plasma oder Urin, nahm seine Aktivität jedoch schnell ab, insbesondere bei alkalischer Reaktion. Man fand, daß CTC nach oraler Verabreichung gut absorbiert wurde und daß es eine wirksame Konzentration im Blut, Urin und anderen Körperflüssigkeiten ergab. Infektionen mit penicillin- und streptomycinresistenten Stämmen sprachen ebenso gut auf CTC an wie solche, deren Keime gegen Penicillin und Streptomycin empfindlich waren. Die meisten Proteus- und



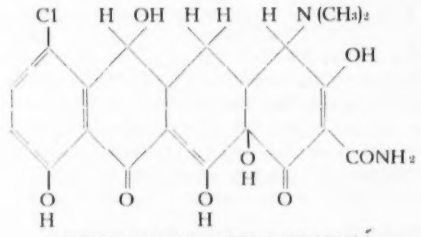
CHLORTETRACYCLIN
(Aureomycin)



OXYTETRACYCLIN
(Terramycin)



TETRACYCLIN
(Achromycin, Tetracyn, Polycycline, Steclin, Panmycin)



DEMETHYLCHLORTETRACYCLIN
(Declomycin, Ledermycin)

Abb. 1: Chemische Strukturformeln und Handelsnamen der 4 Tetracycline

Pseudomonasinfektionen allerdings waren nicht sehr beeinflußbar, und obwohl in vitro die meisten Salmonellastämme zu einem gewissen Grade empfindlich waren, sprachen im allgemeinen Infektionen mit diesen Keimen schlecht auf CTC an. Resistenz entwickelte sich während der Behandlung nicht, und in vitro konnte Resistenz nur mit Schwierigkeit und nur bei gewissen Mikroorganismen induziert werden. Später stellte sich dann heraus, daß man bei manchen Stämmen von Staphylococcus aureus, Aerobacter aerogenes und Streptococcus faecalis die ursprünglich gegen CTC mäßig oder sehr empfindlich waren, Resistenz bis zu einem gewissen Grade entwickeln konnte.

Infektionen mit anderen als den oben erwähnten Viren haben auf die Behandlung mit CTC nicht angesprochen. — Bei einigen Virusinfektionen jedoch, bes. solchen der Atemwege, bei denen häufig bakterielle Komplikationen vorkommen, hat die Behandlung mit CTC gewisse Erfolge gezeigt. Fälle von primärer Pneumonie mit positiven Kälteagglutininen zeigten bei angemessener Behandlung (2 g täglich, mindestens 3 Tage lang) regelmäßig günstige Beeinflussung. Zunächst schienen auch Pat. mit Herpes zoster unter der Behandlung von CTC sich schneller zu erholen als gewöhnlich. Eine spätere eingehendere Untersuchung mit einer besseren Kontrollserie konnte dies aber nicht bestätigen (7).

CTC schien im allgemeinen gut vertragen zu werden und keine ernsthaften toxischen Störungen zu verursachen. Nebenerscheinungen — besonders die Verabreichung von hohen Dosen — schienen auf voluminöse, weiche Stühle und gelegentlich auf Diarrhoe und

Übelkeit beschränkt zu sein. Fieber und Hautausschläge waren äußerst selten. — Andere Untersuchungen zeigten, daß hohe Dosen von CTC und der anderen Tetracycline eine negative Stickstoffbilanz, eine Störung in der Ausscheidung von einigen Vitaminen und Aminosäuren und morphologische Veränderungen in der Leber hervorrufen können. Alle diese Erscheinungen bilden sich jedoch nach Absetzen des Antibiotikums wieder vollständig zurück.

Oxytetracyclin

Die ersten Berichte über OTC (2, 8, 9) zeigten, daß dieses Antibiotikum dasselbe Wirkungsspektrum wie CTC besaß, obwohl seine Wirksamkeit gegen einzelne Bakterienstämme von CTC quantitativ zu einem unbedeutenden Grade abwich. OTC-Hydrochlorid erwies sich als wesentlich beständiger als CTC-Hydrochlorid. Bei der klinischen Behandlung von Infektionen schien OTC dieselbe Wirksamkeit wie CTC zu besitzen. Jedoch als OTC in diesem Krankenhaus einer ausgedehnten klinischen Prüfung unterzogen wurde, verursachte es eine ungewöhnliche Anzahl von Komplikationen durch Staphylokokkeninfektionen und weit mehr gastrointestinale Erscheinungen, als man früher bei CTC beobachtet hatte. Die Durchfälle waren häufig sehr stark und der Stuhl zeigte praktisch eine Reinkultur von Staphylokokken; einige der Patienten starben an diesen Komplikationen. Ähnlich tödlich verlaufende Staphylokokkenenteritiden nach Behandlung mit OTC wurden auch von anderen Autoren in den USA und während einer ausgedehnten klinischen Erprobung in Frankreich berichtet (10), wo sie als „choleraähnliches Syndrom" bezeichnet wurden. Daraufhin wurden Vergleichsserien zur selben Zeit mit OTC und CTC behandelt (11). Es zeigte sich, daß die klinische Wirksamkeit von OTC und CTC im wesentlichen gleich war, jedoch kamen gastrointestinale Erscheinungen und Staphylokokkenenteritiden nach OTC weit häufiger vor, als nach derselben Dosis und Verabreichungsart von CTC. Beide Antibiotika verursachten häufiger Komplikationen, wenn hohe Dosen verabfolgt wurden. Es wurde ebenfalls gezeigt, daß schwere Diarrhoen durch sofortiges Absetzen des Antibiotikums und die Verabreichung von Flüssigkeit und Stopfmittel erfolgreich behandelt werden konnten. Mit Hilfe anderer spezifisch gegen Staphylokokken wirksamer Antibiotika (Erythromycin, Bacitracin) konnten die Durchfälle noch schneller beseitigt werden. Die Staphylokokken, die im Stuhl dieser Patienten gefunden wurden, erwiesen sich als äußerst resistent gegen OTC und CTC; von anderen Autoren wurde gezeigt, daß sie Enterotoxin bildeten.

Resistenz ursprünglich sensibler Keime entwickelte sich während der Behandlung mit OTC und CTC nicht; jedoch wurde häufig die ursprüngliche Flora von anderen resistenten Keimen ersetzt, die die Infektionen unterhielten oder bei einigen Patienten Superinfektionen verursachen.

Eine Untersuchung von 500 Stämmen von Staphylococcus aureus, die vom Oktober 1951 bis Februar 1952 in diesem Krankenhaus isoliert wurden, zeigte, daß die meisten dieser Stämme gegen OTC deutlich weniger empfindlich waren als gegen CTC; 32% aller Stämme waren mäßig oder hochgradig resistent gegen OTC im Gegensatz zu 24% gegen CTC, und dies meist zu einem geringeren Grade (12).

Tetracyclin

Als TC erstmals erhältlich war, begann man in verschiedenen Laboratorien eine Reihe von Versuchen zum Vergleich mit den früheren Tetracyclinanalogen. Einige dieser Untersuchungen und die ersten klinischen Ergebnisse und Laboratoriumsbefunde aus der Klinik wurden von *Finland u. Mitarb.* (13) zusammengestellt. Man fand, daß alle Tetracycline ein ähnliches antibakterielles Spektrum besaßen, daß sie sich aber in ihrer Stabilität deutlich voneinander unterschieden. Diese verschiedene Stabilität war der Grund, daß sie in ihrer Wirksamkeit in vitro quantitativ voneinander abwichen. — Bei der Agardiffusionsmethode erzeugten alle drei bei pH 6,0 eine größere Hemmungszone als bei pH 7,8, CTC jedoch entfaltete bei niedrigem pH eine bedeutend höhere Wirksamkeit als die anderen beiden Tetracycline. Beim Turbiditätstest änderte sich die Rangordnung ihrer Wirksamkeit je nachdem, wie lange nach der Beimpfung die Ablesung erfolgte. Bei kurzer Bebrütungszeit war CTC im allgemeinen das wirksamste der drei Antibiotika; jedoch mit zunehmender Dauer der Bebrütungszeit nahm seine Wirksamkeit immer mehr ab. Die Empfindlichkeit der Keime gegenüber jedem der Tetracycline änderte sich dagegen nicht, selbst wenn die Wachstumshemmung nur unvollständig war.

Vergleichsuntersuchungen über die Stabilität der Tetracycline zeigten, daß bei 37° C und bei pH 8 OTC das stabilste der drei Antibiotika aber nur ein wenig besser als TC war; CTC war unter diesen Bedingungen das am wenigsten beständige. Bei pH 7,0 war TC eindeutig das stabilste. Beim Erhitzen auf 100° während 15 Minuten zeigte TC den geringsten Verlust an Aktivität über einen weiten pH-Bereich; alle drei Analoge jedoch waren bei pH 2,5 beständiger als bei pH 7 oder 9.

Unterschiede der Wirksamkeit der drei Tetracycline bei experimentellen Infektionen wurden ebenfalls berichtet. CTC schien in einigen Fällen den anderen überlegen zu sein; die Unterschiede waren aber wahrscheinlich zu gering, um von Bedeutung zu sein.

In unserem Laboratorium fanden wir, daß das Wirkungsspektrum von TC dem von CTC und OTC sehr nahe oder gleich kam. Es bestand ebenfalls beinahe völlige Kreuzresistenz zwischen den drei Analogen. CTC erwies sich als beträchtlich weniger beständig im Serum und in Lösungen mit basischer Reaktion als seine beiden Analogen. Bei oraler Verabreichung von 250 oder 500 mg TC-Hydrochlorid alle 6 Stunden ergab es einen ausreichenden Blutspiegel und eine hohe Konzentration im Urin. Nach einer oralen Dosis von 1 g war der Blutspiegel bei TC bedeutend höher als nach den beiden anderen Analogen.

Die klinischen und bakteriologischen Resultate mit TC waren denen, die man früher bei CTC und OTC beobachtet hatte, ähnlich. Der Hauptunterschied war das bedeutend geringere Auftreten von gastrointestinalen Nebenerscheinungen bei TC. Diese kamen nicht einmal halb so oft vor wie bei CTC und etwa 5mal weniger als bei OTC. Arzneimittelfieber und Hautausschläge waren sehr selten bei allen drei Tetracyclinen, und andere Nebenerscheinungen fehlten gänzlich.

Diese Unterschiede und besonders das Fehlen der unangenehmen gastrointestinalen Erscheinungen waren wohl der Grund, daß TC in den USA das am weitesten gebrauchte der drei Antibiotika wurde und die beiden früheren Tetracycline praktisch bei der klinischen Anwendung verdrängte.

Blutspiegelerhöhung bei den Tetracyclinen

Im Jahre 1957 und in der ersten Hälfte von 1958 erschienen verschiedene Berichte, in denen behauptet wurde, daß die Absorption von TC gesteigert, d. h. höher und länger anhaltende Blutspiegel erzielt werden konnte, wenn TC als Phosphatkomplex verabreicht wurde. Ebenso könne die Absorption der anderen Tetracycline gefördert werden, wenn sie zusammen mit gewissen Adjuvantien gegeben werden. Unter den zu diesem Zwecke angewandten Substanzen befanden sich Natriummetaphosphat, Natriumhexametaphosphat, Zitronensäure und Glukosaminhydrochlorid. Die Ergebnisse mit diesen Substanzen waren sehr verschieden und verursachten eine Literatur voll sich widersprechender Behauptungen. Diese Berichte wurden an anderer Stelle (14, 15) besprochen, und es sollen hier nur einige der wichtigsten Punkte erwähnt werden:

Im Jahre 1953 wurde in einigen gut kontrollierten Experimenten an Ratten demonstriert, daß, wenn gewisse Substanzen oralen Dosen von CTC oder OTC beigegeben wurden, der Blutspiegel dieser Antibiotika in den Tieren bedeutend erhöht war — in einigen Fällen sogar bis um das Zehnfache. Zitronensäure ergab die besten Resultate, doch andere Stoffe waren ebenfalls wirksam. Andere Untersuchungen aus dem Jahre 1957 über die Wirkung von verschiedenen Nahrungsmitteln und anderen Substanzen auf die Absorption von TC bei Ratten zeigte, daß von allen untersuchten Mischungen gleiche Gewichtsmengen von Zitronensäure und TC-Hydrochlorid die höchste Konzentration von TC im Serum ergab. Dikalziumphosphat und verschiedene Nahrungsmittel erzeugten einen bedeutend geringeren, Natriumphosphat einen höheren Blutspiegel, als wenn TC-Hydrochlorid allein gegeben wurde. Im selben Jahre hatten andere Autoren berichtet, daß sie mit einem Tetracyclin-Phosphatkomplex bei Hunden einen höheren Blutspiegel erzielt hatten als vorher mit TC-Hydrochlorid allein. Es war ebenfalls gezeigt worden, daß ionisiertes Kalzium und Magnesium OTC und CTC in vitro hemmten, und daß Milch eine antagonistische Wirkung besaß.

Einige dieser Stoffe, nämlich Tetracyclin-Phosphatkomplex und Tetracyclinhydrochlorid mit beigemengtem Natriumhexametaphosphat, Zitronensäure oder Glukosaminhydrochlorid wurden auf ihre absorptionsfördernde Wirkung zum Vergleich mit TC-Hydrochlorid beim Menschen geprüft. Die meisten dieser Untersuchungen demonstrierten eine Absorptionsförderung durch diese Substanzen. Andere

Autoren konnten dies bei dem einen oder anderen der verwendeten Stoffe nicht bestätigen.

Im Laufe dieser Untersuchungen hatte sich aber herausgestellt, daß viele der Kapseln, die bei diesen Vergleichsversuchen gegeben wurden, Dikalziumphosphat als Füllmittel enthielten. Diese und andere Kalzium- oder Magnesiumsalze wurden häufig von Pharmazeuten als Füllmittel benützt in der Annahme, daß sie ohne Wirkung wären. Es wurde somit gezeigt, daß die sich widersprechenden Ergebnisse wahrscheinlich auf der Anwesenheit von Kalziumsalzen beruhten, die die Absorption hemmten. Die Absorptionsförderung, soweit sie nun tatsächlich vorhanden sein mochte, war wahrscheinlich nicht von genügendem Ausmaß, um klinisch von Bedeutung zu sein. Die Antibiotika werden gewöhnlich in aufgeteilten Dosen und in wechselnder Beziehung zu Nahrungsmitteln gegeben, die ihrerseits die Absorption zu einem unterschiedlichen Grade hemmen können. — Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Adjuvantien wahrscheinlich von geringer Bedeutung sind, daß jedoch Kalzium- und Magnesiumsalze bei der Herstellung von Tetracyclinpräparaten nicht verwandt werden sollten.

Demethylchlortetracyclin

Auf Grund weiter oben erwähnter Eigenschaften von DMCT schien es gerechtfertigt zu sein, in ihm ein den anderen überlegenes Tetracyclin zu vermuten und es deshalb genauer zu prüfen. Diese Eigenschaften waren: 1. Seine weit größere Stabilität und Widerstandsfähigkeit gegen Degradation durch erhöhte Temperaturen im saueren und alkalischen Milieu, 2. seine antibakterielle Wirkung, die den besten der früheren Analogen gleichzukommen schien, 3. Anzeichen, daß mit diesem Antibiotikum höhere und länger anhaltende Blutspiegel erzielt werden könnten als mit TC. Die Kontroverse über die absorptionsfördernden Mittel lenkte ebenfalls das Interesse auf das neue Tetracyclin, mit dem man vielleicht ohnedies beträchtlich höhere Blutspiegel erzielen konnte. Es wurden infolgedessen mehrere Experimente unternommen, in denen DMCT mit den anderen drei Tetracyclinen verglichen wurde. Einige dieser Arbeiten sind bereits veröffentlicht (16, 17).

In der ersten Arbeit (16) wurden antibakterielle Blutspiegel nach einer Dosis von 500 mg DMCT mit denen nach derselben Dosis von TC-Hydrochlorid verglichen. In einer früheren Arbeit aus unserem Laboratorium (14) war gezeigt worden, daß man mit gleichen Mengen von TC-Hydrochlorid und Zitronensäure zumindest einen ebenso hohen oder höheren Blutspiegel erreichte wie mit jedem der anderen zu diesem Zweck vorgeschlagenen Adjuvantien. Aus diesem Grunde wurde diese Mischung zum Vergleich gegeben. — Zwei verschiedene Experimente wurden ausgeführt: Das erste war ein vorläufiger Versuch, bei dem acht gesunden jungen Männern (Krankenhausassistenten) vor dem Frühstück 500 mg DMCT gegeben wurde. Die gleichen Personen hatten einige Wochen vorher die TC-Zitronensäuremischung erhalten. Blutproben wurden vor dem Versuch und 1, 3, 6, 12 und 24 Std. (bei DMCT auch 48 und 72 Std.) nach der Einnahme der Antibiotika entnommen. Die Seren wurden mit Bacillus cereus, dem Standardmikroorganismus für Tetracyclinbestimmung getestet. Zwei verschiedene Methoden wurden angewandt; die 1:2 Verdünnungstechnik in Nährbouillon und die Diffusionsmethode auf Agar, bei der die Antibiotikakonzentration im Serum mit einer Standardlösung des betreffenden Antibiotikums verglichen wurde.

Die Ergebnisse der gröberen Verdünnungstechnik zeigten nur das längere Anhalten des Blutspiegels von DMCT. Die antibakterielle Wirkung des Serums nach 24 Std. war etwa doppelt so hoch wie nach TC. Wenn bei der Agardiffusionstechnik die Seren der beiden auf Grund derselben Standardlösung, nämlich TC, verglichen wurden, war die antibakterielle Wirkung 1 Std. nach Einnahme der Antibiotika etwa dieselbe; während der folgenden 12 Std. jedoch war die antibakterielle Wirkung nach DMCT vier- bis achtmal so hoch wie nach TC und nach 24 Std. noch etwa dreimal so hoch. Bei DMCT war nach 48 Std. immer noch ein Blutspiegel vorhanden, der durchschnittlich höher war als bei TC nach 24 Std. DMCT zeigte nach 72 Std. bei allen Versuchspersonen noch einen Blutspiegel. Bei dieser Arbeit wurden auch die „Halbwertzeiten", d. h. die Zeitdauer, in der eine gegebene Blutkonzentration eines Antibiotikums auf die Hälfte dieses Wertes absinkt, verglichen. Die durchschnittliche „Halbwertzeit" von DMCT war 44% länger als die von TC, ein statistisch hoch signifikanter Wert.

Um die durch wiederholte Dosen und bei normaler Nahrungsaufnahme erreichten Blutspiegel von DMCT und TC zu vergleichen, wurde ein anderer Versuch ausgeführt, bei dem zehn gesunden Männern eine Anfangsdosis von 500 mg und dann Dosen von 250 mg DMCT oder TC alle 12 Std. (9 Uhr morgens und abends) 7 Tage lang ohne Nahrungsvorschriften gegeben wurde. Blutproben wurden vor der Morgendosis und 4 und 12 Std. nachher am 1., 2., 5. und 7. Versuchstag entnommen. Nach einer Zwischenzeit von 2 Wochen wurde der Versuch wiederholt, wobei jede der Versuchspersonen das entsprechende andere Antibiotikum erhielt. Alle Seren desselben Individuums wurden dann gemeinsam mit denselben Testorganismen, nämlich einem hämolytischen Streptokokken Gruppe A, Staphylococcus aureus und Bacillus cereus mit der Verdünnungstechnik in Boullion auf ihren Antibiotikagehalt geprüft. Die Ergebnisse in Abb. 2 zeigen, daß die antibakterielle Wirkung der entsprechenden Serumproben gegen jeden der drei Testorganismen bei DMCT nach 4 Std. mindestens doppelt so hoch und nach 12 Std. mindestens viermal so hoch ist wie bei TC.

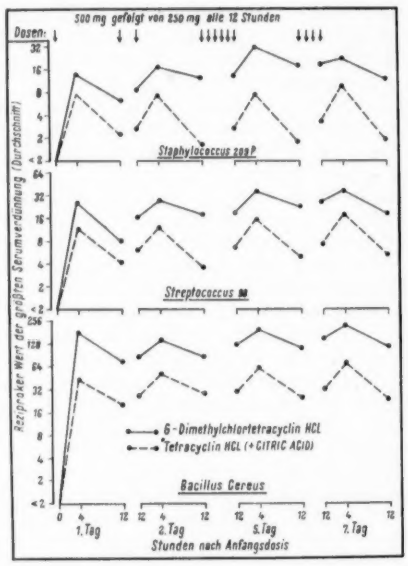


Abbildung 2
Durchschnittliche antibakterielle Wirkung der Seren von 10 Personen gegen 3 Teststämme nach einer oralen Anfangsdosis von 500 mg und darauffolgenden 12stündlichen Dosen von 250 mg Demethylchlortetracyclin und Tetracyclin. Nach Kunin und Finland (16).

Die Seren dieses Versuchs wurden ebenfalls mit der Agardiffusionstechnik untersucht, und die Antibiotikakonzentration mit der Standardlösung desselben Antibiotikums verglichen, das eingenommen wurde. Außerdem, um nicht nur die absoluten Blutkonzentrationen der einzelnen Antibiotika, sondern die wirkliche antibakterielle Aktivität der Seren vergleichen zu können, wurde der Antibiotikagehalt der Seren mit DMCT als Tetracyclinequivalente ausgedrückt, indem ihre wachstumshemmende Wirkung mit der Standardlösung von TC verglichen wurde. Diese Ergebnisse wurden in Abb. 3 dargestellt. Die untersten Kurven (Kreuze und gestrichelte Linien) zeigen die Blutkonzentration von TC und die mittleren Kurven (Punkte und feingestrichelte Linien) die Blutkonzentration von DMCT in mcg/ml. Beim Vergleich dieser Kurven sieht man, daß

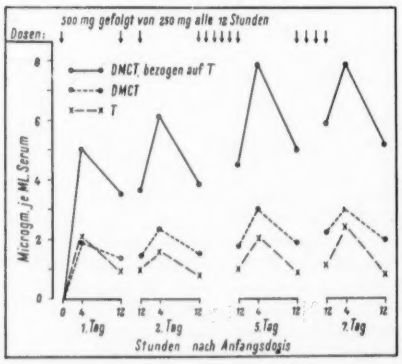


Abbildung 3
Durchschnittliche Antibiotikakonzentration derselben Personen nach wiederholten Dosen derselben Menge von Tetracyclin (TC) und Demethylchlortetracyclin (DMCT) wie Abbildung 2. Die Werte für DMCT sind ebenfalls in Tetracyclinäquivalenten ausgedrückt. Nach Kunin und Finland (16).

außer 4 Std. nach der ersten Dosis während des ganzen Versuches die Konzentration von DMCT im Blut größer ist als die von TC. Die obersten Kurven (Punkte und ununterbrochene Linien) zeigen die Konzentration der antibakteriellen Wirkung im Blut nach Einnahme von DMCT, ausgedrückt als Tetracyclinequivalente. Der Vergleich der obersten und der untersten Kurven bringt die relative Aktivität der beiden Antibiotika weit richtiger zum Ausdruck. Man sieht, daß die antibakterielle Aktivität des Blutes nach DMCT zu dem entsprechenden Zeitpunkt mindestens vier- bis sechsmal höher ist als nach TC. Die größten Unterschiede bestehen 12 Std. nach der Einnahme der Antibiotika.

Die Clearance der beiden Antibiotika durch die Nieren wurde bei vier der Versuchspersonen verglichen. Man fand, daß Tetracyclin etwa 2,3mal so schnell ausgeschieden wird wie DMCT.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie andere Arbeiten aus diesem Laboratorium, in denen verschiedene Penicilline (18) oder Antibiotika der Erythromycingruppe (19) verglichen wurden, zeigten, wie wichtig es ist, beim Vergleich verwandter Antibiotika denselben Beziehungsstandard zugrunde zu legen. Vergleiche, die nur auf dem absoluten Blutspiegel der einzelnen verabreichten Antibiotika beruhen, stellen nur ihre relative Absorption, Verteilung und Ausscheidung gegenüber; sie erlauben jedoch keine Schlüsse über ihre relative antibakterielle Wirksamkeit, den wirklichen Zweck, weshalb sie therapeutisch verwandt werden. Solche Vergleiche können deshalb irreführend sein.

In einer anderen Arbeit (17) wurde die antibakterielle Wirkung der Seren gesunder Männer nach einer einzelnen oralen Dosis von 500 mg DMCT, CTC und OTC verglichen. Die Bestimmung mit der Verdünnungstechnik in Nährbrühe zeigte, daß die Seren nach DMCT eine beständig höhere (4—16fache) Hemmwirkung gegen Staph. aureus, Bacillus cereus und gegen einen hämolytischen Streptokokkus aufwies als nach OTC. Vergleiche mit CTC wurden nicht ausgeführt, da dieses Antibiotikum bei dieser Methode schnell zerfällt.

Wenn bei der Agardiffusionsmethode die Werte als das jeweilige eingenommene Antibiotikum ausgedrückt wurden, erzeugte DMCT den höchsten, CTC den niedrigsten und OCT einen dazwischenliegenden Blutspiegel. Die Werte von OTC nach 1 und 3 Stunden waren denen von DMCT ähnlich; später aber waren die von DMCT wesentlich höher. Wenn jedoch die antibakterielle Aktivität aller Seren als dasselbe eines der 4 Analogen ausgedrückt wurde, erzeugte DMCT immer mehrmals höhere Werte als OTC. Eine und 3 Stunden nach der Dosis war die Aktivität der Seren von DMCT und CTC ähnlich. Der Blutspiegel von CTC fiel aber danach sehr schnell ab, während der von DMCT gut erhalten blieb.

Ein Vergleich der Blutspiegel aller vier Tetracycline, bei dem alle Analogen als Tetracyclinäquivalente ausgedrückt

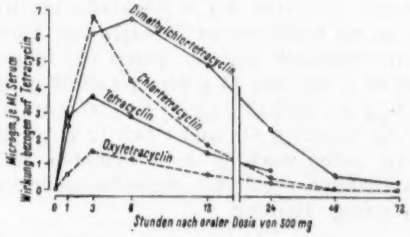


Abbildung 4
Antibakterieller Serumspiegel nach einer Dosis von 500 mg jeder der vier Tetracycline, berechnet in Tetracyclinäquivalenten. Nach Kunin und Finland (16) und Hirsch und Finland (17).

sind, wird in Abb. 4 gezeigt. Wenn die Werte als Äquivalente einer der drei anderen Tetracycline berechnet werden, ändert sich nur die absolute Höhe der Kurven, nicht aber ihre Relation zueinander.

Schließlich wurde ein Vergleich der relativen antibakteriellen Wirksamkeit der vier Tetracycline in vitro ausgeführt (21). Annähernd 900 Stämme 15 verschiedener Arten pathogener Ärobier wurden kürzlich in diesem Krankenhaus bei Infektionskrankheiten isoliert und gegen alle vier Analoge gleichzeitig getestet. Die Resistenzbestimmung wurde auf Agarplatten, die eine 1:2-Verdünnungsreihe der Antibiotika enthielten, ausgeführt. Bei diesen Versuchen waren zwölf Spezies, die 85% aller getesteten Stämme enthielten, entweder empfindlicher gegen DMCT als gegen jedes der drei anderen Analogen oder sie waren gegen DMCT ebenso empfindlich wie gegen das aktivste der drei anderen. Diese Befunde zeigen, daß DMCT in vitro zumindest genauso wirksam wie jedes der drei anderen Tetracycline und gegen manche pathogene Keime, die man z. Z. in dieser Klinik findet, wirksamer ist. Unter diesen waren: Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Proteus und Salmonella-Arten.

Es wird z. Z. ein klinischer Vergleich von Kapseln mit 125 mg DMCT-HCl und Kapseln mit 250 mg TC-HCl durchgeführt. Die Dosis wird bei beiden Antibiotika als dieselbe Anzahl von Kapseln verschrieben. Die meisten Patienten erhalten zwei Kapseln als Anfangsdosis und dann eine Kapsel alle sechs Stunden. Bei schweren Infektionen wird die Dosis verdoppelt. Bisher wurden mit jedem der beiden Antibiotika etwa 50 Patienten behandelt. Die Infektionen sprachen, soweit man das beurteilen kann, auf beide Antibiotika gleich an. Keine bedeutsamen Nebenerscheinungen wurden beobachtet. Einige Patienten reagierten mit einer vermehrten Anzahl weicher Stühle auf beide Medikamente. Ein Hautausschlag, der wahrscheinlich nicht mit dem Antibiotikum in Beziehung steht, entwickelte sich bei einem Patienten während der Behandlung mit TC.

Zusammenfassend kann man aus allen hier berichteten Untersuchungen schließen, daß DMCT ein neues, hochwirksames und stabileres Tetracyclin ist. Es ist mindestens genauso aktiv wie jedes der früheren Analogen; gegen manche wichtige Infektionskeime ist es wahrscheinlich sogar noch wirksamer. Bei oraler Verabreichung gibt es einen höheren und längere Zeit anhaltenden antibakteriellen Blutspiegel als die früheren Tetracycline. Von den zwar noch sehr beschränkten klinischen Beobachtungen kann man erwarten, daß es in geringerer Dosierung oder bei weniger häufigen Gaben dieselben Resultate bei tetracyclinempfindlichen Infektionen erzeugt wie seine Analogen. Diese geringeren oder weniger häufigen Dosen dürften das Auftreten von Nebenerscheinungen noch weiter reduzieren. Weitere klinische Erfahrung ist jedoch notwendig, um diese vorläufigen Eindrücke zu bestätigen.

Schrifttum: 1. Duggar, B. M., and others: Aureomycin — A New Antibiotic. Ann. N. Y. Acad. Sci., 51 (1948) (Art. 2): S. 175—342. — 2. Keefer, C. S. and others: Terramycin. Ibid 53 (1950) (Art. 2): S. 221—460. — 3. Eine Serie von 10 Arbeiten über „Tetracycline and comparisons with the earlier analogues" wurde beim Antibiotics Symposium in Washington, 28. Okt. 1953, dargelegt und in Antibiot. Ann. 1953—1954 (Med. Encyclopedia, Inc., New York, 1953) veröffentlicht. — 4. McCormick, J. R. D., et al.: A new family of antibiotics: the demethyltetracyclines. J. Amer. chem. Soc., 79 (1957), S. 4561—4562. — 5. Sweeney, W. M., Hardy, S. M., Dornbush, A. C., and Ruegsegger, J. M.: Demethylchlortetracycline: a clinical comparison of a new antibiotic compound with chlortetracycline and tetracycline. Antib. & Chemother, 9 (1959), S. 13—22. — 6. Finland, M., Collins, H. S., and Paine, T. F., Jr.: Aureomyin, a new antibiotic. Results of laboratory studies and of clinical use in 100 cases of bacterial infections. J. Amer. Med. Ass., 138 (1948), S. 946—949. — 7. Kass, E. H., Aycock, R. R., and Finland, M.: Clinical evaluation of Aureomycin and chloramphenicol in herpes zoster. New Engl. J. Med., 246 (1952), S. 167—172. — 8. Jackson, G. G., et al.: Terramycin therapy of pneumonia: clinical and bacteriological studies in 91 cases. Ann. Intern. Med., 35 (1951), S. 1175—1202. — 9. Womack, C. R., et al.: Terramycin therapy of urinary tract infections. Arch. intern. Med., 89 (1952), S. 240—257. — 10. Janbon, M., et al.: Le syndrome choleriforme de la terramycin. Montpellier méd., 95 (1952), S. 300—311. — 11. Finland, M., Grigsby, M. E., and Haight, T. H.: Efficacy and toxicity of oxytetracycline (Terramycin) and chlortetracycline (Aureomycin). Arch. Intern. Med., 93 (1954), S. 23—43. — 12. Finland, M., and Haight, T. H.: Antibiotic resistance of pathogenic staphylococci. Ibid., 91 (1953), S. 143—158. — 13. Finland, M., et al.: Clinical and laboratory observations of a new antibiotic, tetracycline. J. Amer. med. Ass., 154 (1954), 13. S. 561—568. — 14. Kunin, C. M., Jones, W. F., Jr., and Finland, M.: Enhancement of tetracycline blood levels. New Engl. J. Med., 259 (1958), S. 147—156. — 15. Finland, M.: Antibiotic blood level enhancement. Antibiot. Med., 5 (1958), S. 359—363. — 16. Kunin, C. M., and Finland, M.: Demethylchlortetracycline, a new antibiotic that yields greater and more sustained antibacterial activity. New Engl. J. Med., 259 (1958), S. 999—1005. — 17. Hirsch, H. A., and Finland, M.: Antibacterial activity of serum of normal subjects after oral doses of demethylchlortetracycline, chlortetracycline and oxytetracycline. Ibid., 260 (1959), S. 1099—1104. — 18. Jones, W. F., Jr., and Finland, M.: Blood levels from orally administered penicillins G and V: relation to food intake. Ibid., 253 (1955), S. 754—761. — 19. Hirsch, H. A., and Finland, M.: Effect of food on the absorption of erythromycin propionate, erythromycin stearate and triacetyloleandomycin. Amer. J. med. Sci., 237 (1959), S. 693—709. — 20. Kunin, C. M., Dornbush, A. C., and Finland, M.: Distribution and excretion of four tetracycline analogues in normal man. (In Vorbereitung). — 21. Hirsch, H. A., Wilcox, C., and Finland, M.: Comparative in vitro activity of four tetracycline analogues against common pathogenic bacteria. (In Vorbereitung).

Anschr. d. Verff.: Dr. med. Hans A. Hirsch, Forschungsstipendiat (Research Fellow) in Inn. Med., Harvard Med. School und Thorndike Memorial Laborat.; Dr. med. Calvin M. Kunin, Assistant Prof. in Präventiv-Med., Univ. von Virginia, ehem. Post-Doctorate Research Fellow im Nat. Inst. of Allergy and Infect. Dis., ehem. Research Fellow in Inn. Med., Harvard Med. School und Thorndike Memorial Laboratory; Dr. med. Maxwell Finland, Associate Prof. in Inn. Med.: Harvard Med. School, Associate Director des Thorndike Memorial Laboratory und Leiter der IV. Med. Abt. des Boston City Hospital.

Zuschriften und Anfragen können an die Heimatadresse von Dr. Hirsch, Tirschenreuth (Opf.), Ublackerweg 7, gerichtet werden.

DK 615.779.93

Aus der Med. Klinik des Staatlichen Krankenhauses Volos, Griechenland (Direktor: Dr. med. *A. Pyrgialis*)

Die Therapie und Diagnostik des Maltafiebers oder der Melitensis-Brucellose des Menschen

von A. PYRGIALIS

Zusammenfassung: Der Autor berichtet über seine Behandlungsergebnisse mit Aureomycin bei 96 Fällen von Maltafieber (52mal vollkommene Heilung, 25 Rezidive, 19 Versager) und mit intravenöser Vakzinetherapie in kleinen Dosen bei 800 Fällen (380mal Heilung, Rezidive in 300 Fällen, Versager in 120).

Der Autor hält die wechselnde Behandlung mit Aureomycin und Vakzine für die beste, bemerkt aber dazu, daß beide bei der septischen Form der Brucellose keine Wirkung haben und ernste Komplikationen nicht verhüten können, auch nicht bei rechtzeitig einsetzender Behandlung.

Zur Beurteilung der Prognose schlägt der Autor einen Test vor (das Fehlen jeder Fieberreaktion auch nach hohen Gaben von Vakzine). Für die Diagnostik verweist er auf seine eigene spezifische Methode (i.v. Vakzinediagnostik), die er für ein zuverlässiges Diagnostikum hält.

Summary: The author reports upon his therapeutic results in 96 cases of brucellosis using aureomycin (52 complete cures, 25 relapses, 19 failures) and intravenous administration of vaccine with small doses in 800 cases (380 cures, 300 relapses, 120 failures).

The author considers the alternating treatment with aureomycin and vaccine as the optimal one, however, points out that both methods are ineffective in septic forms of brucellosis and cannot avoid serious complications even when the therapy is commenced in good time.

In order to evaluate the prognosis the author suggests a test (absence of feverish reactions even after application of high doses of vaccine). As to the diagnosis he refers to his own specific method (intravenous vaccine) which he considers as a reliable diagnostic aid.

Résumé: L'auteur rapporte sur les resultats, donnés au traitement de la fièvre de Malte par l'aureomycine dans 96 cas. Guérison complète sur 52 cas, recidive sur 25 cas, aucune efficacité sur 19 cas. D'autre part la vaccinothérapie intraveineuse par petites doses donna dans 800 cas: Guérison radicale sur 380 cas, recidive sur 300 cas, échec sur 120 cas.

L'auteur récommande comme meilleure la thérapie alternative de l'aureomycine avec le vaccin, en notant cependant que les deux traitements n'ont aucune éfficacité sur les formes septicémiques de la brucellose et ne peuvent aussi prévenir les complications graves, même si le traitement commence à temps.

En ce qui concerne le pronostic de la maladie l'auteur propose une épreuve efficace d'assurer si la guérison est définitive ou non.

Quant au diagnostic, l'auteur se rapporte à sa méthode spécifique (la vaccinodiagnostic i.v.) qu'il juge comme un moyen constant et sûr, parmi les autres méthodes diagnostiques de la maladie.

Die Therapie und die Diagnostik der Brucellose haben in den letzten Jahren zwei wichtige Fortschritte zu verzeichnen.

Zunächst wollen wir uns mit der **Therapie** befassen:

Mit der Entdeckung der Antibiotika und der Anwendung besonders des Aureomycins als Therapeutikum gegen die Brucellose fängt eine neue Periode an. Die ersten Berichte über die günstigen Heilerfolge des Aureomycins riefen große Begeisterung hervor, da eine ideale und radikale Therapie der Brucellose fehlte und demnach besonders erwünscht war. Jedoch trafen in der Folgezeit, bei Anwendung des Aureomycins in immer größerem Umfang, aus vielen Ländern auch Berichte über Mißerfolge nach dieser Therapie ein.

Nachfolgend stellen wir die Ergebnisse vor, welche wir bei der Anwendung des Aureomycins in einer Anzahl von 96 Maltafieberfällen (sowohl klinischen, wie aus unserer eigenen Praxis) erhielten:

1. Die Behandlung von Anfang an mit Aureomycin allein an 30 Fällen (manifest Kranken) unter verschiedener Gesamtdosis ergab schnelle und endgültige Heilung ohne Rezidive bis 2 Jahre lang. Im einzelnen erhielten: 1 Fall 48 g, 7 Fälle je 20 g, 10 Fälle je 12—16 g, 5 Fälle je 8 g, 3 Fälle je 7 g und 4 Fälle je 8 g.

2. Denselben Heilerfolg erreichten wir in noch 20 Fällen mit Gesamtdosen von Aureomycin von 8—20 g. Bei diesen Fällen hatte die vorher erprobte Vakzinetherapie versagt.

3. In zwei weiteren Fällen, bei welchen die kombinierte Therapie von Aureomycin (Au.) mit Streptomycin (Str.) angewandt wurde, war die Heilung auch vollständig und rezidivfrei bis nach 2 Jahren. Gesamtdosis: 1 Fall 20 g Au. mit 13 g Str., der andere Fall 20 g Au. mit 14 g Str.

4. Rückfälle nach vorübergehender Heilung traten in 19 Fällen ein, die von Beginn an mit Aureomycin allein behandelt wurden. Verabreichte Gesamtdosis: 7 Fälle pro 20 g, 2 Fälle pro 32 g, 1 Fall 28 g, 1 Fall 24 g, 3 Fälle pro 16 g, 3 Fälle pro 12 g und 2 Fälle pro 8 g. Die Rückfälle traten nach 1—2—6—12 Monaten ein.

5. Außerdem notierten wir 6 Rückfälle bei Kranken, die von Beginn an mit kombinierter Therapie von Aureomycin mit Streptomycin behandelt worden waren bei folgender Dosierung: 1 Fall 40 g Au. und 15 g Str., 1 Fall 30 g Au. und 15 g Str., 1 Fall 30 g Au. und 13 g Str., 1 Fall 20 g Au. und 15 g Str, 1 Fall 35 g Au. und 20 g Str. und 1 Fall 12 g Au. und 13 g Str. Die Rezidive traten nach 2—4—6 Monaten auf. Bei allen obigen Rezidivfällen ergab die angeschlossene i.v. Vakzinetherapie endgültige Heilung.

6. Versagen der Aureomycintherapie: Trotz rechtzeitiger Einnahme des Aureomycins versagte die Heilung gänzlich in 19 Fällen: Davon in 3 septischen Fällen nach folgender Dosierung: 1 Fall 32 g Au. und 20 g Str., 2 Fälle mit Leberzirrhose 12—20 g Au. Alle drei Fälle verliefen tödlich. Zu bemerken sei, daß auch die hier anbei erprobte Vakzinetherapie mit großen Dosen vollkommen versagte. Die übrigen 16 Fälle waren chronisch verlaufende, solche mit geringerem Fieber von 37,5—38° und fieberlose, jedoch mit Arthralgien auftretende Formen, bei denen die Behandlung mit Aureomycin erfolglos war. Im Gegensatz dazu erreichte bei den letzteren die Vakzinetherapie mit sehr geringen Dosen schnelle und radikale Heilung.

Zusammenfassung der Ergebnisse von 96 mit Aureomycin behandelten Maltafieberfällen:

1. Radikale und rezidivfreie Heilung in 52 Fällen.

2. Rückfälle: 25 Fälle.

3. Absolutes Versagen in 19 Fällen.

Von der Behauptung, daß die kombinierte Therapie mit Aureomycin und Streptomycin bessere Resultate erziele als die bloße Aureomycintherapie und daß sie die Rezidive verhüten oder vermindern kann, sind wir nicht überzeugt worden. Nach unserer Überzeugung wirkt das Aureomycin entweder allein oder garnicht.

Vakzinetherapie: Anschließend wollen wir über die Ergebnisse der Vakzinetherapie berichten, welche wir bei einer Anzahl von 800 Maltafieberfällen — im Laufe von 20 Jahren — angewandt haben:

1. In 380 aktiven Fällen ergab die intravenöse Behandlung mit Vakzinen von 5—100 Mill. Kokken vollständige Heilung ohne Rückfälle.

2. Bei 300 Fällen traten Rezidive nach 1—3—6 Monaten, doch auch nach 1—6 Jahren auf.

3. In 120 Fällen versagte sie vollkommen. 40 davon repräsentierten schwere und septische Formen mit Organkomplikationen (wie Leberzirrhosen, Enzephalitiden, Myelitiden, Noma). Alle diese verliefen tödlich; so stieg die Mortalität bis auf 5%. In anderen 60 Fällen versagte die Vakzinetherapie und die Heilung zog sich auf die Dauer hin, bis sie spontan eintrat. Bei den übrigen 20 Fällen, wo sie auch fehlschlug, erbrachte die angeschlossene Aureomycintherapie den Heilerfolg.

Wenn wir nun auf Grund unseres vorgelegten Krankengutes die Erfolge und Mißerfolge beider therapeutischen Methoden zu vergleichen suchen, so glauben wir aus diesem Vergleich nicht ganz richtige Schlüsse zu erhalten zugunsten der einen oder der anderen Therapie, da der Parallelismus auf weit ungleiche Zahlen gegründet wäre. Wir wollen darüber nur allgemeine kritische Bemerkungen machen:

1. Beide Behandlungen, mit Aureomycin oder Vakzine, versagen vollständig bei den septischen Fällen, wie auch in ca. 20% aller Fälle.

2. Nach beiden therapeutischen Methoden traten Rückfälle in 28% bis 38% auf.

3. Die radikalen Erfolge des Aureomycins betrugen bis 55% (von 96 Fällen), während die der Vakzine bis 47% (von 800 Fällen) erreichten. Nach unserer Meinung ist die therapeutische Wirkung beider Mittel ungefähr gleichwertig.

Gemäß den von uns gemachten Erfahrungen richten wir die Therapie des Maltafiebers wie folgt ein: Bei hochfiebernden Fällen (typhoider Typ) beginnen wir zuerst mit Aureomycin bis zur Entfieberung, dann schließen wir die Vakzinetherapie mit den nötigen Injektionen an. Weiter geben wir Aureomycin da, wo die Vakzinetherapie versagt. Andererseits wenden wir in leicht fiebernden Fällen von Anfang an die Vakzine an, wie auch in Fällen, wo das Aureomycin vorher fehlschlug. Besonders in den ambulatorischen und apyretischen Formen der Brucellose erzielten wir schnelle Heilung mit kleinen Dosen von Vakzine und rasche Beseitigung der hartnäckigen Neuralgien. Die Wirkung des Aureomycins auf derartige Beschwerden ist fast null.

Zu bemerken sei hier, daß die Vakzinetherapie sehr billig ist: wir berechnen für einen Fall nur DM 7,—, während die Behandlung mit Aureomycin mindestens DM 150,— kostet.

Mit dieser abwechselnden Anwendung von Aureomycin und Vakzine erreichten wir bis heute die besten Resultate. Von den Heilerfolgen mit anderen Antibiotika wie Chloromycetin, Terramycin oder der kombinierten Therapie mit Sulfothiazin und Streptomycin haben wir keine eigene Erfahrung. Gleichfalls besitzen wir über die von *E. Greib* und *P. Duguenois* als erfolgreich vorgeschlagene Therapie mit einem Extrakt aus frischer Pilosela (Presse méd. [1955], Nr. 31) keine Erfahrung.

Nebenbei möchten wir bemerken, daß wir durch die Provokation eines Abcès de Fixation in 4 septischen Fällen die Rettung der Kranken aus ihrer ernsten Situation erreichten.

Anwendung: Über die Art der Anwendung der Vakzine- und der Aureomycintherapie wollen wir nur kurz berichten. Wir sind schon seit langem von den hohen Dosen der Vakzine abgekommen, denn die Erfahrung hat uns gelehrt, daß auch mit geringen Dosen beste Erfolge erzielt werden können. Außerdem schonen wir so die Kranken vor der Ermüdung durch die starken Fieberreaktionen. Beginnend mit der intravenösen Injektion von 5 Mill. Kokken (bei Fällen mit schwacher Konstitution nur 2—3 Mill.) steigen wir allmählich mit 3- bis 4tägigen Abständen unter Zugabe von jeweils 5 Mill. bis zur Höchstdosis von 50 Mill., die wir selten überschreiten. Sollte eine Dosis eine starke Reaktion hervorrufen, so gehen wir nicht weiter, kommen eventuell auch auf die vorhergehende Dosis zurück; derart tastend ergänzen wir die Therapie mit 12—16 Injektionen. Von Aureomycin geben wir täglich 1—2 g alle 4—6 Stunden.

Therapeutische Gesamtdosis: Was nun die erforderliche Gesamtdosis von beiden Mitteln betrifft, so möchten wir betonen, daß ein einheitliches Dosierungsschema nicht eingehalten werden kann. Die Anpassung der Dosierung ist ganz individuell und sollte dem behandelnden Arzte überlassen werden. Sie hängt namentlich von der Schwere der Infektion, von den vorhandenen Agglutininen, von der Idiosynkrasie und vielleicht noch von anderen, uns unbekannten Faktoren ab. So läßt sich mindestens die merkwürdige Tatsache erklären, daß, während kleine Dosen (von Vakzine oder Aureomycin) in kurzer Zeit die radikale und rezidivlose Heilung ergaben, andererseits selbst hohe Dosen (von beiden) nur langsam den Heilerfolg brachten und die Rückfälle nicht verhindern konnten, in anderen Fällen gar vollständig versagten. So ist auch verständlich, warum die uns vorliegenden Angaben der Bibliographie über die Dosierung nicht übereinstimmend sind.

Die **Prognose** betreffend wollen wir auf eine interessante Bemerkung hinweisen. Wie bekannt, können in vielen klinisch geheilten Fällen die Agglutination und die Vakzinereaktion monate- oder auch jahrelang als positiv nachweisbar verbleiben. Dieser Umstand soll jedoch nicht als Beweis für eine unvollkommene Heilung oder als Anzeige drohender Rückfälle angenommen werden. Nach unserer Ansicht soll als wertvolles Kriterium der radikalen und rezidivfreien Heilung nur das negative Ausfallen jeder Fieberreaktion (selbst nach hohen Dosen von Vakzine) gelten, und zwar entweder in der Mitte oder nach Vollendung der Vakzinetherapie. Die Kontrolle dieser Beobachtung auf lange Zeit bestätigt die Wichtigkeit dieses Kriteriums.

Wir schließen mit der Anerkennung, daß wir mit dem Aureomycin über eine wertvolle Waffe für die Bekämpfung der Brucellose verfügen trotz der Rezidive, die oft auch bei dieser Therapie auftreten. Außerdem ist es tröstlich, daß heute durch die gegenseitige Ergänzung der beiden Therapien (Vakzine und Aureomycin) der größte Teil der Maltafieberfälle, etwa 95%, als heilbar betrachtet werden darf. Unbeeinflußt von beiden Mitteln bleiben nur 5%, d. h. die septischen Fälle, welche die Mortalität der Brucellose repräsentieren.

Diagnostik: Die Diagnostik der Brucellose ist durch die Bereicherung mit einer neuen spezifischen Methode, nämlich unserer Vakzinediagnostik, vervollständigt worden. Diese Methode dient zur Ergänzung der bisher bekannten diagnostischen Methoden und zur Beseitigung vieler Lücken und Ungewißheiten, welche wir oft bei diesen antreffen.

Auf den Wert und die Vorteile der Vakzinediagnostik können wir hier nicht näher eingehen. Davon wird jeder Arzt überzeugt werden, der viel mit der Brucellose zu tun hat. Einzelheiten über die Art ihrer Anwendung findet man in unseren Berichten. Wir beschränken uns darauf, auf Grund unserer letzten Statistik mitzuteilen, daß die fortgestzte Erprobung der Serodiagnostik gleichzeitig mit der Vakzinediagnostik, bei 650 Maltafieberfällen ausgeführt, folgende Resultate ergab: Während die erstere in 450 Fällen positiv war (d. h. in 30% der Fälle negativ), ist die Vakzinediagnostik in sämtlichen Fällen positiv ausgefallen. Somit ist uns die Diagnose von 200 Fäl-

len nur durch diese Methode gelungen. Als nicht anwendbar hat sie sich in den typhoseptischen Fällen erwiesen, in welchen wegen der hohen Temperatur die wahre Fieberreaktion unmöglich zu verfolgen ist. Hier kommen die Agglutination, die Blutkultur, die Kutanreaktion und der Coombs-Test in Frage. Andererseits ergab die Anwendung der Vakzinediagnostik in 800 Fällen von verschiedenen Krankheiten sowie bei gesunden Personen keine Fieberreaktion (als solche betrachten wir ein Ansteigen der Temperatur um 1,5—2 Grad), selbst auch mit großen Vakzinedosen von 200—400 Millionen Kokken.

Aus dieser Feststellung geht hervor, daß die Vakzinediagnostik als elektiv und spezifisch für die Diagnose der Brucellose betrachtet werden muß.

Besonders bei den ambulatorischen und den apyretischen Formen und in Abwesenheit von spezifischen Agglutininen bleibt unsere Methode das einzige Mittel, um solche latente Brucellosen zu enthüllen.

Dabei möchten wir auf einen wichtigen Vorteil dieser Methode hinweisen, der darin liegt, daß sie imstande ist, die wahren von den Nebenagglutinationen stets zu unterscheiden und dadurch viele Irrtümer zu beseitigen. Kurz wollen wir erwähnen, daß als minimale diagnostische Dosis die intravenöse Injektion von 5 Mill. Kokken und als maximale die von 50 Mill. Kokken gelten soll. Falls mit der letzteren Dosis keine Fieberreaktion (Anstieg um 1,5—2 Grad) erfolgen sollte, so kann man mit absoluter Sicherheit die Brucellose ausschließen.

Das Kapitel schließend, können wir mit Befriedigung behaupten, daß die in früheren Jahren nicht leichte Diagnostik der Brucellose durch die Mitwirkung und gegenseitige Ergänzung der beiden wichtigsten Methoden, nämlich der Vakzinediagnostik und der Serodiagnostik, heute vollständiger und zuverlässiger geworden ist.

Schrifttum: 1. Münch. med. Wschr. (1943), 36/37, S. 543. — 2. Münch. med. Wschr. (1955), 19, S. 636. — 3. Münch. med. Wschr. (1956), 20, S. 720.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. A. Pyrgialis, Volos (Griechenland), St.-Nikolaus-Straße 18.

DK 616.981.42 - 07 - 085

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Niigata, Japan (Direktor: Prof. Dr. med. *Shigehiro Katsura*)

Erfahrungen über die Langzeitbehandlung mit kleinen Antibiotikadosen bei Massenepidemien von bazillärer Dysenterie

von SHIGEHIRO KATSURA, TADAO AOKI und KEIZO OGIHARA

Zusammenfassung: Bei 1508 Fällen von bazillärer Dysenterie in Massenepidemien haben wir unsere Kleinmengen-Langzeitbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika ausgeführt. In den meisten Fällen wurden die Stühle bald nach Beginn der Behandlung negativ und blieben es auch meistens in den Spätresultaten. Sehr merkwürdig war die Tatsache, daß Bazillen, welche durch gewöhnliche bzw. große Mengen Antibiotika nicht verschwanden oder die antibiotikafesten Bazillen durch die Kleinmengen negativ wurden. Man sollte dabei an eine anregende Wirkung von kleinen Antibiotika-Mengen auf Körperzellen bzw. -flüssigkeit denken.

Summary: In 1508 cases of bacillary dysentery during a massepidemic the authors administered small quantities of broad-spectrum antibiotics over prolonged periods. Soon after institution of therapy the dysentery bacilli became negative in the stool specimens of most cases and could not be demonstrated in later tests either. It was peculiar to note that bacilli which did not respond to administration of the usual or large quantities of antibiotics (antibiotic-resistant bacilli), disappeared after application of small quantities. A stimulating effect of small amounts of antibiotics on body-cells or body fluids should be borne in mind.

Résumé: Dans 1508 cas de dysenterie microbienne choisis au cours d'épidémies massives, nous avons appliqué notre traitement à long terme et à petites doses par les antibiotiques à spectre large. Dans la plupart des cas les selles sont devenues négative peu après le début du traitement et le sont resteés aussi en général au cours des contrôles postérieurs. Il est remarquable que des cas ou des doses normales ou de grandes doses d'antibiotiques ne pouvaient pas stériliser ou les microbes résistants au antibiotiques, soient devenus négatifs à la suite de l'administration de petites doses. Il faudrait penser ici à une action stimulante des petites doses d'antibiotiques sur les cellules et les liquides du corps malade.

Früher haben wir (1) bereits einmal über die Langzeitbehandlung mit kleinen Antibiotikamengen bei der bazillären Dysenterie berichtet. Wir haben dabei gezeigt, daß die tägliche Verabreichung von 100 mg Antibiotika für 6 Tage, im ganzen also von 0,6 g, in bezug auf das Verschwinden der Dysenteriebazillen aus dem Stuhl bessere Spätresultate ergab als die gewöhnliche Methode, bei welcher man einem Patienten etwa 4,5 g Antibiotika in 3 Tagen verabreicht. Neuerdings haben *Hori* u. a. (2) Ergebnisse ihrer Untersuchungen veröffentlicht, die den unsrigen entsprechen.

Im Jahre 1958 sind in verschiedenen Städten des Niigata-Präfekturbezirks in Japan mehrere Massenepidemien von bazillärer Dysenterie ausgebrochen. Zur Zeit dieser Massenepidemien konnten wir bei 1508 Fällen unser Antibiotikabehandlungsverfahren ausführen. Wir möchten hier die Resultate dieser Behandlung mitteilen.

Verabreichungsmethode

Eine von den folgenden Verabreichungsmethoden wurde als Kur durchgeführt.

I. In 6 Tagen wird die Menge von 500 oder 600 mg (täglich also 100 mg), in drei Portionen geteilt, gegeben.

II. In 6 Tagen wird die Menge von 600 mg (täglich also 100 mg), in zwei Portionen geteilt, gegeben.

Die Methode I wurde als Fortsetzung unserer bisherigen Untersuchungen angewendet. Die Methode II gründet sich auf Resultate unserer Untersuchungen der Konzentration der Antibiotika in Geweben, welche zeigten, daß bei Verabfolgung von Antibiotika bei Mäusen die erhöhte Konzentration in den Geweben 8—12 Stunden beibehalten wird. Wie wir später zeigen werden, steht der Erfolg der Methode II dem Erfolg der Methode I gar nicht nach. Außerdem ist die Ausführung der Methode II viel einfacher als I. — Die obigen Methoden wurden bei Schulkindern und Erwachsenen angewendet. Kindern, die noch nicht die Schule besuchten, wurde die Hälfte der obigen Menge, sonst in gleicher Weise, gegeben.

III. In 2—4 Tagen wird die ganze Menge von 2—4 g Antibiotika, 6stündlich, gegeben. Dies ist die sonst gewöhnlichste Verabreichungsmethode und diente zur Kontrolle der Methode I und II.

Die angewendeten Antibiotika waren Chloramphenicol (CA), Chlorostrep (Chloramphenicol + Streptomycin) (CS), Terramycin (OTC), Achromycin (TC) und Achromycin-V, d. h. TC gepuffert mit Natriummetaphosphat (TC-P).

Das wichtigste Merkmal der Erfolge der Behandlung war das Verschwinden der Dysenteriebaziellen aus dem Stuhl. Um dies zu untersuchen, haben wir den Stuhl direkt aus dem Anus der Patienten mit einem Glasstäbchen entnommen, dieses auf *SS*-Agar und *Drigalski*-Agar ausgestrichen und in Brutöfen gezüchtet. Wenn ausnahmsweise die direkte Stuhlentnahme unmöglich war, wurden Klümpchen des Stuhls in Glyzerin-Kochsalzlösung aufbewahrt, und in den nahen Laboratorien Kulturen angelegt. Weitere Differenzierung der Dysenteriebazillen wurde durch Kultivierung auf den Nährboden von *Kligler* und durch Agglutination mit Immunsera der verschiedenen Typen der Dysenteriebazillen ausgeführt. Die bakteriologische Untersuchung wurde prinzipiell vom 2. Tag der Antibiotikaverabreichung an bis zum 9. Tag täglich fortgesetzt. Wenn 4—6 Tage hindurch keine Erreger gefunden wurden, nahmen wir an, daß sie vorläufig verschwunden waren. Wenn dagegen die Bazillen aber in den folgenden 4—6 Tagen, sei es auch nur einmal, wieder nachgewiesen wurden, nahmen wir das Mißlingen der ersten Kur an und schlossen die zweite Kur sofort an. Nachdem die Bazillen verschwunden waren, haben wir prinzipiell noch während 3 Monaten Nachuntersuchungen durchgeführt. Dazu sollte man eigentlich die Bazillen auch jeden Tag untersuchen. Bei Massenepidemien war dies jedoch praktisch nicht ausführbar, so daß wir uns auf monatlich einmalige Untersuchungen einstellen mußten.

Ergebnisse:

1. Muikamachi-Stadt

Ende Mai 1958 brach die Epidemie in der Stadt aus. Typus der Bazillen war bei 207 von 217 Patienten und bei 401 von 537 symptomlosen Ausscheidern, also in den meisten Fällen, Sh. flexneri 2a. Bei den 217 Patienten dauerte es nach Beginn der Behandlung bis zum Verschwinden der Bazillen aus dem Stuhl meistens 2 Tage. Durchschnittlich war diese Dauer bei III TC 2,5, bei III CA 2,4, bei I TC 2,6 und bei I CS 2,9 Tage (Tab. 3). Nennenswerte Unterschiede waren zwischen der Behandlung mit der gewöhnlichen Menge und der Kleinmengenbehandlung nicht zu bemerken. Fälle, die nach einmaliger Kur noch nicht bazillenfrei wurden und die 2. Kur nötig hatten, waren 5 bei III CA, 3 bei I TC und 2 bei I CS. Auch in dieser Hinsicht besteht kein großer Unterschied zwischen der gewöhnlichen und der Kleinmengenbehandlung. Die 5 Fälle bei III CA wurden in 2 Tagen bazillenfrei, nachdem die 2. Kur derselben Methode, also III CA wiederholt worden war. Die 3 Fälle bei I TC und 2 bei I CS wurden bzw. in 1, 1, 2, 3 und 5 Tagen bazillenfrei, nachdem die 2. Kur der Methode I mit TC-P angefangen worden war. Die Wiederausscheidung der Dysenteriebazillen wurde in 100 Fällen, bei denen die Methode I ausgeführt worden war, nach 1 Monat untersucht. Die Bazillen wurden in keinem Fall nachgewiesen.

Von den 217 Patienten hatten 215 Fieber. Die Dauer bis zur Entfieberung bei diesen Pat. war durchschnittlich 2,6—3,3 Tage. Zum Normalwerden der Beschaffenheit des Stuhls nahmen die Methode I durchschnittlich 4,5 bzw. 3,6, die Methode III 2,5 bzw. 2,9 Tage in Anspruch. Zum Normalwerden der Häufigkeit des Stuhlgangs nahmen die Methode I 5,2 bzw. 3,5 und die Methode III 4,5 bzw. 5,7 Tage in Anspruch. Im großen und ganzen waren in bezug auf diesen klinischen Verlauf keine großen Unterschiede zwischen den Gruppen und zwischen den Arten der Antibiotika vorhanden.

Bei den 537 symptomlosen Bazillenausscheidern wurde die Methode I ausgeführt. Die Dauer bis zum Negativwerden der Bazillen war in den meisten Fällen 1—2, durchschnittlich 1,6 Tage für OTC, TC-P und CS.

Darunter wurden 3 Stämme Dysenteriebazillen isoliert, die gegen OTC und TC resistent waren. Über diese und ähnliche Fälle wird später gesprochen werden.

2. Teradomari-Stadt

Ende Sept. 1958 starb 1 Volksschüler an *Ekiri*-Symptomen. Darauf wurden bei 1200 Schülern dieser Schule Stuhluntersuchungen unternommen und dabei 229 symptomlose Ausscheider der Dysenteriebazillen gefunden. Der Typus der Bazillen war in 189 Fällen Sh. flexneri 2a. Die Behandlung wurde bei 128 Fällen durch die Methode II mit TC-P und bei 101 Fällen durch II mit CA ausgeführt. In den meisten Fällen hörte die Ausscheidung der Bazillen in 1—2 Tagen, durchschnittlich in 1,7 Tagen auf. Bei 1 Fall von II CA dauerte die Ausscheidung der Bazillen bis nach Beendigung der 1. Kur fort, aber nach Beginn der 2. Kur der Methode II (diesmal mit TC-P) wurden sie am 2. Tag negativ. Unter den 229 Ausscheidern wurde bei 173 Fällen die Wiederausscheidung der Bazillen nach 1 und 2 Monaten untersucht, aber Bazillen wurden in keinem Falle nachgewiesen. Die 229 Stämme zeigten keine Resistenz gegen die in Gebrauch genommenen Antibiotika.

3. Tochio-Stadt

Anfang Oktober wurde gefunden, daß ein Koch einer Volksschule ein symptomloser Dysenteriebazillenausscheider war. Darauf wurde der Stuhl aller Schulkinder untersucht und 261 Ausscheider gefunden. Von diesen schieden 190 die Bazillen von Typus Sh. flexneri 3a und 56 die von Sh. flexnerie 2a aus. Die Behandlung wurde durch die Methode II mit TC-P, CA bzw. CS ausgeführt. Die Dauer bis zum Verschwinden der Bazillen war größtenteils 1—2 Tage, und durchschnittlich 1,7 für TC-P, 2,1 für CA, und 1,7 für CS. Zwei Fälle von II CA-Gruppe hatten die 2. Kur nötig und die Kur wurde durch die Methode II mit TC-P ausgeführt, worauf die Bazillen in 2 Tagen negativ wurden. — Von den 261 Stämmen der Dysenteriebazillen waren 6 gegen Antibiotika resistent. Diese 6 Stämme verschwanden auch durch die Methode II mit TC-P aus dem Stuhl. Darüber wird später noch gesprochen werden.

In 231 von den 261 Ausscheidern wurde die Wiederausscheidung der Bazillen nach 1 Monat untersucht. In 2 von den 99 mit TC-P behandelten Fällen und in 1 von den 65 mit CS behandelten Fällen, also im ganzen in 3 Fällen wurden die Bazillen vom gleichen Typus wie anfänglich wieder ausgeschieden. In 67 mit CA behandelten Fällen wurde keine Wiederausscheidung bemerkt. Außer diesen 3 Fällen waren noch 3 Fälle da, bei denen Bazillen von anderen Typen als anfänglich nachgewiesen wurden. In allen 6 Fällen wurden die Bazillen durch die Methode II mit TC-P in 1—3 Tagen negativ. In den 231 Fällen wurde nach 2 Monaten die Wiederausscheidung von Bazillen untersucht. Bei 3 Fällen, die nach 1 Monat Bazillen von gleichem Typus wieder ausgeschieden, und bei 3 Fällen, die nach 1 Monat Bazillen von anderen Typen ausgeschieden hatten, wurden nach 2 Monaten Dysenteriebazillen im Stuhl nicht nachgewiesen. Indessen schieden 5 Fälle, die nach 1 Monat keine Dysenteriebazillen ausgeschieden hatten, nach 2 Monaten wieder Dysenteriebazillen aus. Der Typus bei 3 von diesen 5 Stämmen war Sh. flexneri 3a wie bei der ersten Ausscheidung, aber der Typus der anderen 2 Stämme war ein anderer als der anfängliche Typus. Bei diesen 5 Fällen wurden die Bazillen durch die Methode II mit TC-P in 1—3 Tagen negativ. — Weitere Spätresultate sind in Auswertung.

4. Niigata-Stadt

Mitte Oktober litten 18 Kinder eines Kindergartens an Diarrhoe. In all diesen Fällen wurden Bazillen von Sh. flexneri 2a im Stuhl gefunden. Außerdem wurden in 5 Fällen von symptomlosen Ausscheidern Bazillen von demselben Typus gefunden. In sämtlichen 23 Fällen wurde die Methode II mit TC-P, CA bzw. CS ausgeführt. In den meisten Fällen wurden die Bazillen in 1—2 Tagen negativ. In 1 Fall, bei dem die Bazillen durch 1 Kur mit II CA nicht negativ wurden, erfolgte dieses durch die 2. Kur der Methode II mit TC-P, u. zw. in 2 Tagen. Das Fieber bei den kranken Kindern sank meistens in 1—2 Tagen und das Normalwerden der Beschaffenheit und der Häufigkeit des Stuhls wurde in 1—2 Tagen erreicht. In keinem Fall wurde die Wiederausscheidung der Bazillen nachgewiesen. Auch kein resistenter Stamm wurde gefunden.

5. Kamo-Stadt

Seit Dezember 1957 wurde Stuhl von 2000 Schulkindern in der Stadt periodisch in Intervallen von 3 Monaten untersucht, und insgesamt 241 symptomlose Ausscheider wurden gefunden, und zwar waren die Typen der Bazillen weit gestreut in Sh. flexneri 2a, 1b, 6, 3a, Sh. sonnei u. a. — In dieser Stadt wurde nicht wie in den anderen Städten auf Zeit bis zum Negativwerden der Bazillen, sondern nur auf Spätresultate geachtet. Während der Untersuchung in je 3 Monaten wurden immer neue Ausscheider gefunden u. z. das erste Mal 106, das zweite Mal 52 und das dritte Mal 83. Diese Stadt scheint demnach mit Dysenteriebazillen stark imbibiert zu sein. — Die Behandlung wurde durch die Methode I mit TC, TC-P und CS ausgeführt. Wie in Tab. 16 ersichtlich, waren die Fälle mit Wiederausscheidung der Bazillen 5 für TC, 3 für TC-P und 3 für CS, also insgesamt 11. Andererseits gab es 10 Fälle, welche Bazillen von anderen Typen als von den ersten ausschieden. Daraus könnte man auch Ausscheider der Bazillen von gleichem Typus wie vom anfänglichen nicht unbedingt als Wiederausscheider auffassen. Sie könnten nämlich auch reinfizierte Fälle sein. Außerdem wurden 19 Stämme resistenter Bazillen gefunden.

Resistenz der Dysenteriebazillen gegen Antibiotika und ihre Beeinflußbarkeit durch Kleinmengentherapie

Im obigen haben wir gezeigt, daß bei den Epidemien in Muikamachi und in Tochio 3 bzw. 6 antibiotikafeste Stämme der Dysenteriebazillen gefunden wurden. Außerdem haben wir 3 feste Stämme bei sporadischen Fällen in Niigata gefunden. Die Resistenz von 2 Stämmen wurde sowohl vor der Behandlung mit g r o ß e n Mengen Antibiotika, als auch danach bestimmt, und beides erwies sich als angezeigt. In anderen Fällen wurde sie nur nach der Behandlung mit großen Mengen bzw. vor der letzten Behandlung mit kleinen Mengen Antibiotika bestimmt. Die Festigkeit war gegen SM 250—1000 mcg/ml, gegen CA 100—250 mcg/ml und gegen TC 50—250 mcg/ml. Die Bazillen dieser festen Stämme verschwanden in 1—4 Tagen aus dem Stuhl, nachdem die K l e i n mengenbehandlung mit Antibiotika angefangen worden war. Besonders interessant war ein Fall, wo die Stühle durch große Mengen Antibiotika (einmal 2,25 g TC in 3 Tagen, das nächste Mal 7 g TC in 7 Tagen) nicht endgültig negativ wurden, wohl aber durch die Kleinmengen TC-P, und zwar in 3 Tagen. Sie blieben außerdem bis jetzt für 7 Monate immer negativ.

Bei der Epidemie in Kamo-Stadt war das Verhältnis etwas verschieden: Von den 241 isolierten Stämmen waren 19 Stämme gegen ein Antibiotikum resistent. Die meisten Stämme waren von Sh. flexneri 3a, nämlich 16 resistente Stämme waren aus 33 Stämmen dieses Typus. Sie waren gegen SM fest (250 mcg/ml) und wurden durch die Kleinmengenbehandlung der Methode I mit CS negativ. Die Bazillen von einem unter den 16 Stämmen wurden nach 3 Monaten wieder ausgeschieden, verschwanden aber endgültig durch die Kleinmengenbehandlung mit TC-P. Ein resistenter Stamm von den 19 Stämmen war aus 46 Stämmen von Sh. flexneri 1b, und dieser war gegen OTC (250 mcg/ml) und TC fest (100 mcg/ml). Sie verschwanden durch die Kleinmengen von CS und keine Wiederausscheidung wurde bemerkt in 3, 6 und 9 Monaten. Die übrigen 2 resistenten Stämme von den 19 Stämmen waren aus 43 Stämmen von Sh. flexneri 6. Sie waren gegen SM (250 mcg/ml) fest, und wurden durch Kleinmengen von TC negativ, und blieben bis zum 9. Monat stets negativ. Diese 19 Stämme aus Kamo-Stadt waren also n i c h t (wie die obigen 12 Stämme aus den übrigen Städten) gegen a l l e untersuchten Antibiotika, sondern meistens nur gegen ein Antibiotikum resistent und wurden durch die Kleinmengenbehandlung mit CS bzw. TC-P negativ. Außerdem wurden von den 19 Stämmen nur zwei nicht durch eine Kur negativ, wohl aber durch die 2. Kur. Wiederausscheidung der Bazillen wurde nur bei einem Fall einmal im 3. Monat beobachtet.

Wirkungsmechanismen der Kleinmengen-Antibiotikabehandlung.

Es ist eine wichtige Frage, warum so kleine Mengen, wie oben erwähnt, bei der bazillären Dysenterie erfolgreich sind. Im allgemeinen wird angenommen, daß bei der antibiotischen Wirkung die **Konzentration** der Antibiotika i m B l u t die wichtigste Rolle spielt. Wir (1, 3) sind jedoch der Ansicht, daß man auf die Konzentration der Antibiotika in O r g a n e n bzw. G e w e b e n mehr Gewicht legen muß. Wir haben gezeigt, daß durch Verabreichung der oben angeführten kleinen Mengen die Konzentration im Blut sich nicht zu einer bakteriostatisch wirksamen Höhe steigert, daß aber bei Verabreichung von sehr kleinen Mengen Antibiotika an Mäuse ihre Konzentration in Geweben sich verhältnismäßig stark steigert. Diese Tatsache muß sicher e i n Grund für die antibakterielle Wirksamkeit sehr kleiner Antibiotikamengen bei unseren Fällen sein.

Wir haben auch das Verhältnis der R e s i s t e n z e n t s t e h u n g bei großen und kleinen Mengen in vitro untersucht. Figur 1 zeigt, daß bei sukzessiver Züchtung von Dysenteriebazillen (Standardstamm von *Ewing*, Sh. flexneri 3a) auf dem Nährboden (Normalagarnährboden), der SM, CA, OTC und TC

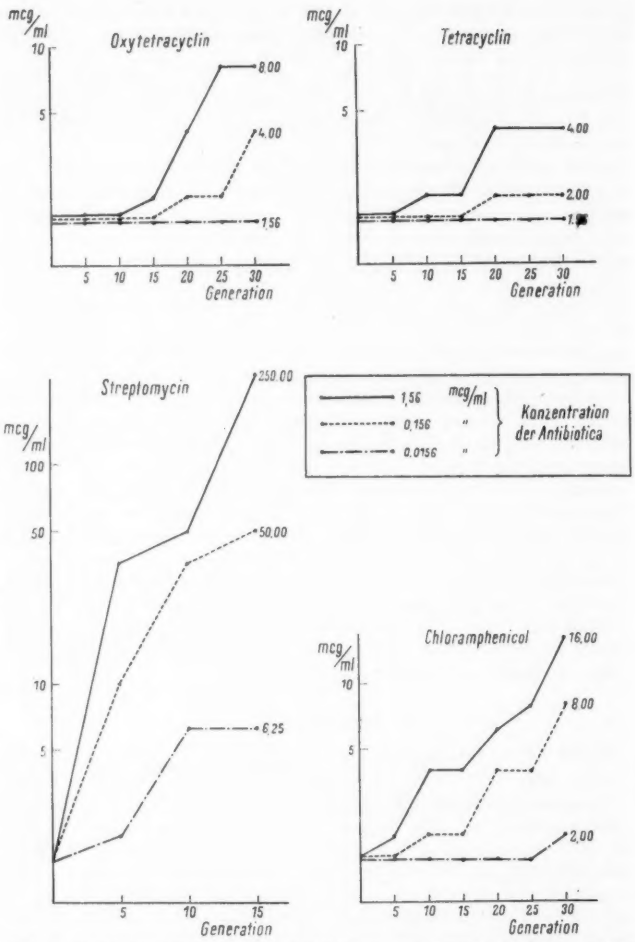


Abb. 1: Resistenzzunahme der Dysenteriebazillen (Sh. flexneri 3a) gegen Antibiotika bei Züchtung auf Nährboden, der die betreffenden Antibiotika in verschiedenen Konzentrationen enthält.

in der Konzentration von 1,53 mcg/ml enthielten, die Resistenz der Bazillen gegen diese Medikamente viel schneller und höher ansteigt als auf dem Nährboden, der diese Antibiotika in der Konzentration von 0,153 mcg/ml, geschweige denn 0,0153 mcg/ml, enthielt. Diese Tatsache muß ein weiterer Grund dafür sein, daß die Kleinmengen-Langzeitbehandlung gute Resultate zeigen.

Es ist jedoch damit noch nicht erklärlich, warum antibiotikafeste Bazillen der Dysenteriekranken durch sehr kleine Mengen Antibiotika bald aus dem Stuhl verschwinden. *Kurashige* (4) hat in unserer Klinik gezeigt, daß bei Dysenteriekranken der Phagozytose-Index der Leukozyten für Dysenteriebazillen höher wurde als bei den Kontrollen, während durch die Behandlung mit gewöhnlichen bzw. größeren Mengen dieser Index niedriger blieb als bei den Kontrollen. Es gibt auch Angaben (5), daß eine große Menge Antibiotika zur Abschwächung der Resistenz des Individuums führt. — Jedenfalls müßte bei dieser Frage nicht nur der antibakterielle Effekt, sondern auch die anregende Wirkung der kleinen Menge Antibiotika auf Körperzellen bzw. -flüssigkeit des Organismus in Betracht gezogen werden. Weitere Studien in dieser Hinsicht sind dringend erwünscht.

S c h r i f t t u m : 1. Katsura, S., Sasagawa, K. u. Aoki, T.: Med. Klin., 52 (1957), S. 459. — 2.*) Hori, K. u. a.: Jap. Med. J., 24 (1957), S. 1733. — 3. Katsura, S.: Jap. Soc. Int. Med. (the same paper in English), 1—22 (1957). — 4.*) Kurashige, T.: Niigata Med. J., 72 (1958), S. 505. — 5. Schaberg: Arch. Int. Med., 95 (1955), S. 112.

*) Auf japanisch veröffentlicht.

Mehrere Tab. mußten aus Platzgründen wegfallen und können bei den Verff. angefordert werden.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. Sh. K a t s u r a, Dr. med. T. A o k i u. K. O g i h a r a, Medizinische Univ.-Klinik, Niigata, Japan.

DK 616.935 - 022.7 - 036.22 - 085.779.925/.932

Zur Ursache und Behandlung der multiplen Sklerose

von GABRIEL STEINER

Zusammenfassung: Einleitend werden die entzündliche Natur der m.S. betont und frühere mißglückte Versuche der Isolierung eines Krankheitskeimes erwähnt. Die schwer faßbare Eigenschaft der pathogenen Spirochäten bedingt ihre Sonderstellung gegenüber anderen bakteriologischen Erregern der Kokken- und Stäbchenformen. Sie wird mit Beispielen belegt. Nach Aufführung eigener früherer Forschungen werden die Ergebnisse neuester Bestätigungen des Vorkommens der Spirochaeta myelophthora im Zentralnervensystem der Polysklerotiker vermerkt. 52,4% (in 100 von 191 Fällen) spirochätenpositive Fälle stehen völlig negativen (385 Fälle) Kontrollen gegenüber. Diese positiven Ergebnisse wurden auf drei prinzipiell verschiedenen Wegen erreicht. Die Spezifität und Exklusivität der Befunde spricht sehr für ihre ätiologische Bedeutung. Mit der Anerkennung der Spirochätenätiologie der m.S. tauchen neue Fragestellungen auf, die kurz berührt werden. Über epidemiologisch-statistische Untersuchungen in Michigan wird berichtet und die Möglichkeit, ob es nicht bei m.S. gelegentlich zu kleinen Endemien kommt, erörtert. Zum Schluß wird das von uns in Detroit angewandte Behandlungsverfahren dargestellt.

Summary: Initially the primary inflammatory nature of multiple sclerosis is emphasized. Unsuccessful attempts to isolate a microbial pathogen in multiple sclerosis are mentioned. The elusive character of pathogenic spirochetes is discussed and examples are quoted. This spirochetal peculiarity requires separate consideration aside from the bacterial rods and cocci. — Earlier results of my own research are reported. Just recently the findings of the spirocheta myelophthora in the central nervous system of polysclerotics were confirmed by several other investigators working independently and using direct *(Simons, Ahrens* and *Muschner)* and indirect bacteriological methods *(Ichelson, Myerson and coworkers, Newman and coworkers)*. A total of 52.2% (100 out of 191) multiple sclerosis cases were spirochete-positive, controls from other diseases (360) were all negative (see Table I). These results were accomplished with three essentially different methods. The specificity and exclusiveness of the spirochetal occurrences is strongly in favor of their etiological significance. Based upon the acceptance of the spirochetal etiology of multiple sclerosis new problems arise which are mentioned briefly. Epidemiological-statistical studies in Michigan are reported. The possibility of an occasional occurrence of small endemics is mentioned. Finally our therapeutic procedures in Detroit are described.

Résumé: L'auteur commence par souligner la nature inflammatoire de la sclérose en plaques et rappelle les tentatives infructueuses faites pour isoler le germe pathogène. La qualité insaisissable des spirochètes pathogènes leur assigne une place particuliére vis-a-vis des autres germes bactériologiques de la famille des coccis et des bactéries. Après avoir énuméré ses propres recherches antérieures, l'auteur mentionne les résultats les plus récents qui viennent confirmer la présence des Spirochaeta myelophtora dans le système nerveux central des malades atteints de polysclérose. Si dans 52,4% des cas examinés (100 sur 191) on a pu prouver la présence de spirochètes, d'autres contrôles (385 cas) ont été absolument négatifs.

Les résultats positifs ont été obtenus à l'aide de 3 méthodes différentes dans leur principe. La spécifité et l'exclusivité des résultats parle en faveur de leur importance étiologique.

Reconnaître l'importance de l'étiologie des spirochètes amène à se poser de nouvelles questions qui sont ici effleurées.

Suit un compte-rendu des enquêtes statistiques épidémiologiques à Michigan. La question de savoir si de petites endémies n'accompagnent pas parfois la sclérose multiple fait l'objet d'un commentaire.

Pour terminer, nous exposons la méthode de traitement que nous avons employée à Detroit.

A. Ätiologie

Die nosologischen Geburtsdaten der multiplen Sklerose (m.S.) als einer Krankheitseinheit liegen — der Zeit nach — am Anfang des zweiten Drittels des 19. Jahrhunderts, — dem Ort nach — in Europa, und zwar in Frankreich, und — dem medizinischen Wissenschaftsbereich nach — im Gebiet der Pathologie (*Cruveilhier*, nach *Charcot* hat der Engländer *Carswell*, oft genannt als Mitentdecker der m.S., seine Kenntnis von Paris bezogen). Auch heute noch besteht ein Primat der Pathologie, insofern die pathologisch-anatomische Diagnose gegenüber der klinischen ihre Ausschlußkraft bewahrt hat.

1. m.S. als entzündlich-infektiöse Krankheitseinheit. Der schwer faßbare Erreger

Die Mehrzahl der sachverständigen Pathologen (*Dawson, Hallervorden, Lhermitte, Peters, Spatz, Wohlwill* u. a. m.) neigen dazu, die spezifisch-entzündliche und damit wahrscheinlich infektiöse Natur der m.S. zu betonen, während die Kliniker sich meistens ablehnend verhalten. Diesen schwebt nur der herdförmige Entmarkungsvorgang als das A und O des pathologischen Geschehens unter völliger Vernachlässigung der entzündlichen Komponente vor. Immerhin können sich die klinischen Neurologen mit scheinbarem Anrecht darauf berufen, daß alle Versuche einen mikroskopischen Krankheitskeim der m.S. zu isolieren und zu identifizieren gescheitert waren.

Ich erinnere nur an die lang zurückliegenden Arbeiten von *Jürgens* (Protozoon) *Ceni* und *Besta* (Aspergillus), an den 1931 aufsehenerregenden kurzlebigen Anspruch von *Sir Purves Stewart* und *Kathleen Chevassut* (Spherula insularis, die den Erregern der Pleuropneumonia-Gruppe ähnlich sein sollte), an die Virusätiologie, vermutet von *Schaltenbrand* auf Grund seiner Versuche und von *Hallervorden* auf Grund einer Analogie mit den Ringspotkrankheiten mancher Pflanzen. Auch die letzten Ansprüche einer Wiener Forschergruppe (Mykobakterium, *Tschabitscher u. Mitarb.)* haben sich nicht bestätigt. Endlich muß ich hier die Theorie der m.S. als einer „Metatuberkulose" erwähnen, die, auf ungenügender Beweiskraft aufgebaut, auch wieder verlassen werden mußte. Wenn *Innes* und *Kurland* (7) schließen, daß ein mikroskopisch sichtbarer Krankheitskeim der m.S. sehr unwahrscheinlich sei, weil unsere höchst entwickelten bakteriologischen und mikroskopischen Nachweisverfahren die Auffindung solcher Keime heutzutage unbedingt sicherstellen müßten, so mag dies für Stäbchen- und Kugelkeime zutreffen, nicht aber für viele Spirochäten. Diese werden gerne als schwer faßbar (in der amerikanischen Literatur „elusive") bezeichnet. Haben wir doch für Spirochäten keine anderen mikroskopischen Nachweisverfahren in Gewebsschnitten als mit Silbersalzreduktionsmethoden. Solche Verfahren erfordern peinlichste Sauberkeit, reinste Chemikalien, Ausschluß aller metallischen Behälter und Utensilien, Erfahrung in der Technik, am besten mit vorheriger Einübung an Kontrollschnitten, die bekannte Spirochäten enthalten. Es ist auch äußerst bezeichnend, daß nicht weniger als drei Spirochäten-(Leptospiren-)Krankheiten fälschlich zuerst als durch ein Virus verursacht angesehen wurden (Leptospira pomona, die Schweinehüterkrankheit verursachend; Leptosp. autumnalis, verantwortlich für das prätibiale oder Fort-Bragg-Fieber; und eine Leptospirochätenmeningitis unter amerikanischen Soldaten auf Okinawa, verursacht durch die Leptospira hebdomadis B.). Auch im bakteriologischen Kulturverfahren verhalten sich die Spirochätenarten vielfach anders als pathogene Bakterien der Kokken- und Stäbchenformen, indem sie nämlich der künstlichen Züchtung großen Widerstand entgegensetzen. So ist beim Treponema pallidum bis jetzt nur ein Überleben der überimpften Treponemen, aber keine regelmäßige Vermehrung geglückt. Den synthetischen chemischen Substanzen der Nährflüssigkeiten wird deshalb fast allgemein frisches Menschen- oder Kaninchenserum zugesetzt. Manche Kritiker *(Mackay* [8]*)* nehmen diese Zusetzung von tierischem Serum zum Anlaß, der Beweis-

kraft der Züchtung von Spirochäten aus polysklerotischem Liquor die Möglichkeit einer Verunreinigung mit lebenden Keimen durch die Sera entgegenzuhalten, obwohl alle Kontrollen immer negativ verliefen. In den Berichten von *Myerson u. Mitarb.* (9) wie auch von *Newmann u. Mitarb.* (11) über die Kultivierung der Spirochäten aus Liquor der Polysklerotiker kommen diese Schwierigkeiten deutlich zum Ausdruck. *Myerson u. Mitarb.* (9) sprechen davon, daß die angewandte Nährflüssigkeit keineswegs ein Wachstumsoptimum darstelle. Auch *Newmann u. Mitarb.* (11) erwähnen die Spärlichkeit der Spirochäten in der Kultur. Die Keime konnten in den Versuchen von *Newman* (11) nur in ersten Kulturröhrchen gezüchtet werden, aber nicht in weiteren Passagen, so daß eine endgültige Entscheidung, ob ein neues Wachstum in der Subkultur erfolgte, nicht möglich war. Wir könnten es hier mit dem Phänomen der von *Novy* sogenannten Pseudomultiplikation zu tun haben. Daß die bakteriologische Züchtung der Spirochaeta myelophthora nicht so einfach ist, beweisen auch die gänzlich negativen Ergebnisse von *Needham, Yoss* und *Daly* (10). Sie konnten in 32 Fällen von m. S. niemals Spirochäten züchten, der Liquor blieb vollkommen steril. *Myerson u. Mitarb.* (9) machen aber darauf aufmerksam, daß *Needham* den Vorschriften von *Ichelson* nicht gefolgt ist, indem er statt Gebrauchs eines Selasfilters das Medium im Autoklaven sterilisiert hatte. Die Bakteriologin *Rose Ichelson* (6b) betonte in ihrer zweiten Veröffentlichung, daß in ihrer ursprünglich benutzten Kulturflüssigkeit nur verhältnismäßig wenige und kurze Spirochäten zu finden waren. Sie modifizierte daher diese Kulturflüssigkeit, um ein besseres Wachstum zu erzielen.

2. Eigene Forschungen

Von 1913 an habe *ich* zuerst allein und von 1917 an gemeinsam mit *Philalethes Kuhn* in Straßburg im Elsaß tierexperimentelle Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen mit Liquor von Polysklerotikern unternommen, die zur Auffindung von Spirochäten in Blutgefäßen dieser Tiere (Karbolfuchsin im Blutausstrich, im Dunkelfeld der lebenden Tiere und post-mortem im Levaditisilber-Gewebsschnitt) führten. Die Erzeugung des pathologisch-anatomischen Bildes der m.S. im Zentralnervensystem dieser Tiere war uns aber nicht gelungen und ebensowenig der Nachweis persistenter Spirochäten im Zentralnervensystem dieser Tiere. Deshalb habe ich mich von da an bemüht, an der Quelle des pathologischen Geschehens, nämlich im Gehirn und Rückenmark des an m. S. erkrankten Menschen zu suchen. Dies tat ich noch während des ersten Weltkrieges und nachher, bis ich in 1928 erstmalig auf dem Hamburger Kongreß der deutschen Nervenärzte meine mikroskopischen Präparate von Spirochäten im Gehirn und Rückenmark von Polysklerotikern demonstrieren und über die Befunde berichten konnte. Es erfolgten dann meine weiteren Berichte in einer Monographie 1931, in der ich der Spirochäte den Namen Markscheidenzerstörerin, Myelophthora, gab und im selben Jahr Demonstrationen auf dem 1. internationalen Neurologenkongreß in Bern und 1932 in Stuttgart. Mit der Machtergreifung der Nationalsozialisten im Jahre 1933 verlor ich meine Stellung als Laboratoriumsvorstand der Heidelberger Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik und damit die Möglichkeit wissenschaftlichen Weiterarbeitens. Ich richtete mir ein kleines Laboratorium in meiner Privatwohnung ein, sah aber bald ein, daß eine ersprießliche Arbeit kaum möglich war. Mein Werk mußte unterbrochen werden, bis ich mir eine neue Arbeitsstätte in Detroit von 1937 an einrichten konnte. Dezember 1941 traten die USA in den zweiten Weltkrieg ein, und dieser brachte sehr vermehrte Lehrtätigkeit und Reduktion der Forschungsarbeit in m.S. mit sich. So konnte ich erst von 1945 an wieder voll in der m.S.-Forschung arbeiten. Die Hauptschwierigkeit lag darin, daß die Möglichkeit der Herstellung großer Gewebsgefrierschnitte nicht gegeben war, so daß ich mein Mastix-Silbernitrat-Reduktionsverfahren auf die gewöhnliche Paraffinblock-Technik umstellen mußte. Ich (17a) konnte dann in englischer Sprache 1951, 1952 auf dem Internationalen Neuropathologenkongreß in Rom und im Journal für Neuropathologie und experimentelle Neurologie sowie ebenda 1954 neues Tatsachenmaterial zur Spirochätenätiologie der m.S. mitteilen.

3. Bestätigungen der Myelophthora durch neue Forschungen anderer

Wenn ich heute gerne der Aufforderung der Schriftleitung dieser Wochenschrift Folge leiste, eine Übersicht über die Ergebnisse meiner ätiologischen und therapeutischen m.S.-Forschung zu geben, so geschieht dies auch aus dem Grunde, daß in den letzten zwei Jahren, 1957 und 1958, Arbeiten anderer Forscher erschienen sind, die unabhängig von mir und auf anderen Wegen als meinen eigenen den Nachweis von spezifischen Spirochäten in Fällen von m.S. erbracht haben. Diese Spirochäten wurden mit den von mir gefundenen, Spirochaeta myelophthora benannten identisch erachtet. In der hier wiedergegebenen Tabelle I habe ich in zeitlicher Aufeinanderfolge die Ergebnisse der einzelnen Autoren mit Einschluß ihrer Kontrollfälle aufgeführt.

Übersicht und Statistik der bisher veröffentlichten spirochätenpositiven Befunde bei M. S.

Name	Gehirn (G) Liquor (L)	Zahl und Prozentzahl der Fälle	Zahl der Kontrollfälle	Nachweismethode
G. Steiner (17a)	G	12 von 48 = 25% (2 von 2 Fällen ausgewählt = 100%)*	250, alle negativ	Histol. Silbermethode
H. C. R. Simons (16)	G L	4 von 5 = 80%	63 (L 53 + G 10) alle negativ	Chemische Konz. u. Thedanblau
Ahrens-Muschner (1)	L G	**3 von 3 = 100%	?	Chemische Konz. u. Thedanblau
Ichelson I (6a)	L	59 von 76 = 78%	28, alle negativ	Bakteriologische Kultur
Ichelson II (6b)	L	15 von 26 = 57,7%	3, alle negativ	Bakteriologische Kultur
Myerson und Mitarbeiter (9)	L	5 von 9 = 55,5% (3 v. 5 mit eigenem Medium)	28, alle negativ	Bakteriologische Kultur
Newmann und Mitarbeiter (11)	L	5 von 27 = 18,5%	13, alle negativ	Bakteriologische Kultur
Gesamtsumme:		100 von 191 = 52,4%	Kontrollen, 385	alle negativ

* Nicht mitberechnet, da Auswahlfälle. ** Nicht mitberechnet, da Anzahl der Kontrollen nicht mitgeteilt. — Erklärung siehe Text.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß in insgesamt 52,2% (100 mal in 191 Fällen) die typischen Spirochäten demonstriert werden konnten. Ich lege hierbei besonderen Wert auf die Feststellung, daß insgesamt 385 Kontrollen von anderen Krankheiten völlig negativ verliefen. Dies ist ein Ergebnis, das an der ätiologischen Bedeutung der Spirochäta myelophthora für die m.S. wohl kaum mehr einen Zweifel läßt. Ich gehe deshalb auch nicht auf die Einwände der Gegner der Spirochäten-Ätiologie der m.S. ein. Dies braucht nicht getan zu werden, da *Simons* (16) sowie *Ahrens* und *Muschner* (1) in ihren Veröffentlichungen eingehend diese Frage behandelt haben. Insbesondere hat *Simons* (16) sich mit den Einwänden der Nichterfüllung der Kochschen Postulate, der postmortalen Einwanderung der Spirochäten, der Kunstprodukte und Pseudospirochäten befaßt. Die ätiologische Bedeutung der Spirochäta myelophthora wird noch dadurch unterstrichen, daß die Forschungsergebnisse von *Simons* (16), die inzwischen von *Ahrens* und *Muschner* (1) bestätigt worden sind, und die positiven bakteriologischen Züchtungen von *Ichelson* (6a u. b), die von *Myerson u. Mitarb.* (9) sowie von *Newmann u. Mitarb.* (11) nachgeprüft und bestätigt werden konnten, sowie meine eigenen neuropathologischen Resultate auf völlig verschiedenen Wegen erreicht worden sind.

Simons (16) konnte mit seiner chemischen Verflüssigungsmethode mittels Zentrifugierung im Liquor und im Gehirn die typischen Spirochäten direkt nachweisen. Von besonderem Interesse ist, daß *Simons* (16) mit seiner Desintegrationsmethode wie auch ich schon früher im Gewebsschnitt Agglomerationsformen der Spirochäten *(Simons* [16, Abb. 9 und 10]*)* nachweisen konnte. Sie stellen eine interessante biologische Phase der Erreger-Entwicklung oder seines Untergangs dar und sind analog den Treponemen-Kolonien des üppigen Wachstums der Erreger in Geweben bei angeborener Syphilis und im Paralytiker-Hirn. Mit meiner Methode war die Unversehrtheit der Gewebszusammenhänge erhalten und damit das gleichzeitige Studium der defensiven Reaktionen des menschlichen zentralnervösen Gewebes möglich geworden. Die *Simon*sche Methode hat den Vorteil auf Gehirn und Liquor anwendbar zu sein und in relativ kurzer Zeit eine große Menge von Gehirnsubstanz zur direkten Untersuchung auf Spirochäten zugänglich zu machen, allerdings unter Vernichtung des Gewebszusammenhangs. Eine Bestimmung der Herkunft der Spirochäten, ihrer Lokali-

sation im Zentralnervensystem, bleibt aber dabei erhalten. Die Ichelsonsche Methode ist ein bakteriologisches Züchtungsverfahren und damit eine indirekte Methode, die zu Lebzeiten der Kranken mit Liquor ausgeführt wird. Ob sie auf das Gehirn des Polysklerotikers anwendbar sein wird, ist bis jetzt noch nicht erwiesen. Irgendeine Aussagemöglichkeit über das Verhalten des zentralnervösen Gewebes besteht nicht.

Die mit diesen drei verschiedenen Methoden erzielte Identität der Spirochäten ist von stärkster Beweiskraft ihrer ursächlichen Bedeutung für die m.S. Die berichteten Befunde sind exklusiv und spezifisch, d. h., sie führten zur Darstellung spezifischer und identischer morphologischer Gebilde und nur in Fällen von m.S. Darüber hinaus eröffnet das *Ichelson*sche Kulturverfahren die Möglichkeit eines eingehenden Studiums der Immunitätsverhältnisse in m.S. mit großer praktischer Reichweite in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht.

Ich habe schon 1952 auf die pathologisch-anatomischen Beweise der Spirochätennatur der im Zentralnervensystem der Polysklerotiker gefundenen Gebilde hingewiesen. *Schloßberger* und *Brandis* (1958) (15) haben unter Wiedergabe von einigen meiner Mikrophotographien diese meine Gründe für die Spirochätennatur der Gebilde angeführt (S. 1076), so daß sich eine Wiederholung erübrigt. Ich betone aber hier ausdrücklich die Beziehung zwischen der pathologischen akuten Aktivität des Krankheitsprozesses in der m.S. und der größeren Wahrscheinlichkeit des Auffindens der Spirochäten im Gewebe in solchen akuten Fällen oder akuten Schüben. Wo lokal starke Entzündungsvorgänge sich finden, ist die Möglichkeit des Vorhandenseins wohlerhaltener Spirochäten viel größer, als in den offenbar spirochätenleeren alten Herden.

4. Neue Fragestellungen

Ich möchte hier kurz auf eine Reihe anderer faszinierender Fragestellungen eingehen. Wir werden vor allem dem verfeinerten Studium der Pathogenese des Markscheidenzerfalls entgegensehen können. Hier interessieren vor allem folgende Fragen: Werden mikromechanische Schädigungen der Markscheiden durch die schraubenartigen Bewegungen der aktiven Spirochäten bewirkt? Oder spielen enzymatische Wirkungen der Stoffwechselprodukte lebender oder toter Spirochäten mit Einschluß ihrer Zerfallstoffe eine Rolle? Könnten solche Stoffe vielleicht im Sinne eines den normalen Stoffwechsel der Markscheide störenden Einflusses („antimetabolites") wirksam sein? Ich streife ebenfalls kurz die Problemgebiete der Blut-Liquor- und Liquor-Gehirnschranke vom Gesichtspunkt der Ausbreitung des Krankheitsprozesses und der Spirochäten. Ich erwähne die epidemiologisch-ökologische Problematik, eventuelle zoologisch-entomologische Rätsel, die mögliche veterinär-pathologische Bedeutung der Spirochaeta myelophthora, die tierexperimentelle Erforschung der m.S., und das serologisch-immunologische Studium der m.S. Auch die neue Methode des Erregernachweises mit der fluoreszierenden Antikörper-Technik könnte vielleicht für eine schnellere Laboratoriumsdiagnose der m.S. eingesetzt werden.

In der Festschrift für *Wohlwill* konnte *ich* (17c) 1951 eine remittierende zentralnervöse Krankheit eines jungen Hundes klinisch und anatomisch beschreiben, die große anatomische Ähnlichkeit mit der menschlichen multiplen Sklerose hatte. Dieser Hund gehörte zur nächsten Umgebung einer frisch an m.S. erkrankten Patientin (siehe hiezu auch *Scherers* [14] akute m.S. der Hunde). Es erhebt sich hiermit die Forderung, in der nächsten Umgebung frisch erkrankter m.S.-Fälle nach Kontakten mit domestizierten, aber auch mit wild lebenden gesunden und vor allem zentralnervös erkrankten Tieren (Hunde, Katzen, Hühner, jagdbare wilde Tiere etc.) zu suchen und dieses Tiermaterial, wenn möglich, zu untersuchen. Auch die 1938 wohl von *mir* (17b) zuerst betonte Differenz in der Häufigkeit der m.S. zwischen Norden und Süden der Vereinigten Staaten von Nordamerika (im Süden seltener als im Norden, endgültig von *Kurland* statistisch sicher erwiesen) weist auf einen Zusammenhang mit einem direkten oder eher indirekten klimatischen Faktor hin (optimale Temperaturverhältnisse oder andere Umweltbedingungen für die Myelophthora-Spirochäte außerhalb des menschlichen Körpers in nördlichen Gegenden?). Die geographische Differenz zwischen Norden und Süden scheint auch für Europa zu gelten.

Auf ein Ergebnis der serologisch-immunologischen Erforschung der m.S. möchte ich besonders hinweisen. Bereits vom Jahre 1931 an habe ich mit dem mir befreundeten verstorbenen Serologen Professor *Hans Sachs* in Heidelberg Versuche einer Komplementbindungsreaktion mit Blut-Serum von Polysklerotikern und Gehirn von m.S.-Fällen als Antigen unternommen. Diese Versuche führten zu einer spezifischen, allerdings nicht sehr sensitiven Reaktion. Sie sind viel später (1951) von *E. Frick, Schild, Schrader* und *Römer, Raskin* (12) wieder aufgenommen und bestätigt worden. Während ich aber schon ein Spirochätenantigen mit unseren Untersuchungen im Auge hatte, haben *Frick* und seine *Nachfolger* das Antigen in einem durch einen körpereigenen Reiz entstandenen Gegenstoff gesucht. Ganz neuerdings (1959) haben nun *Lonnie, L., Roach jr., Sol Rosenberg* und *Rose R., Ichelson* (13) einen vorläufigen Bericht über ihre Ergebnisse mit einem viel reineren Antigen, nämlich aus gereinigtem Spirochätenstoff, der aus *Ichelsons* Kulturen hergestellt war, gegeben. Danach fanden sich unter einer Gesamtzahl von 472 m.S.-Blutsera 364 oder 77% positive Komplementbindungsreaktionen, während von einem Kontrollmaterial (normale Fälle und solche mit anderen Krankheiten) von insgesamt 277 Fällen nur 71 oder 26% positiv ausfielen. Es scheint mir, daß die von *Sachs* und *mir* verwendeten Antigene aus Gehirn von Polysklerotikern mehr spezifisch, aber weniger sensitiv waren, als die von *Roach u. Mitarb.* benutzten Spirochätenantigene. Dazu ist freilich zu bemerken, daß *Sachs* und *ich* mit der von uns gewählten Methode nur dann ein positives Ergebnis anzunehmen uns erlaubten, wenn Antigene von anderen Gehirnkrankheiten negative Komplementablenkung mit dem polysklerotischen Serum zeigten. Im Falle positiven Ausfalls mit diesen Nicht-m.S.-Gehirn-Antigen wurde die positive Reaktion der Antigene auch aus m.S.-Gehirnen als negativ angesehen.

5. Epidemiologisch-statistische Untersuchungen in Michigan

a) Unter 737 völlig sicheren Fällen von m.S. fanden sich 15 Familien, in welchen mehr als ein Familienmitglied, aber niemals mehr als zwei Familienmitglieder an m.S. erkrankt gefunden wurden. Dies ist ein Prozentsatz von etwas über 2% oder 2000 zu 100 000, verglichen mit einem Satz von 30 bis 60 zu 100 000 in der Gesamtbevölkerung. Diese statistische Tatsache kann keinem Zweifel unterliegen. Sie entspricht ja auch den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen (England, Schottland, Schweden, Dänemark, Deutschland, Österreich, Schweiz usw.). Geschwister-m.S. ist dabei weit häufiger als m.S. in zwei aufeinanderfolgenden Generationen. Ich verdanke Dr. *Leonhard T. Kurland* vom National Institute of Health eine berechtigte Kritik dieser Zahlen. Er bemängelt, daß ich nicht die Größe der Familie in Betracht gezogen habe. Deshalb sei hier gesagt, daß wir nur die engere Familie, d. h. nur Eltern und Geschwister berücksichtigt haben. Die Sicherheit der Diagnose einer m. S. der Großeltern, Onkel, Tanten, Vettern und Basen ohne fachärztlich-neurologische Untersuchung ist ja ohnedies fraglich. Die Gesamtzahl der unter Ausschluß der entfernteren Verwandten gezählten nächsten Verwandten überstieg nicht die Zahl 6, war sogar meistens niedriger. Damit kämen wir zu einer Zahl 2000/6 oder 333 auf 100 000. Dies ist immerhin noch ein statistisch bedeutsames Mehr gegenüber den 30 bis 60 Fällen auf 100 000 in der Bevölkerung im allgemeinen.

Das weibliche Geschlecht in familärer m.S. überwiegt etwas in unserer statistischen Gruppe.

b) Ein wichtiges Resultat unserer Statistik! Unter nichtblutsverwandten Verschwägerten unserer m.S.-Kranken ist die m.S. statistisch deutlich häufiger als es der Verteilung der m.S. in der allgemeinen Bevölkerung entsprechen würde.

Wir fanden sie sechsmal unter Schwägern oder Schwägerinnen. Dies entspricht einem Prozentsatz von 0,8 oder 800 auf 100 000. Dies muß umgerechnet werden auf die Größe des Familienkreises der Verschwägerten (nur Schwäger oder Schwägerinnen). Die Höchstzahl von Verschwägerten war 5 in unseren Fällen. Mit dem Ansatz 800/5 = 160:100 000 gelangen wir wiederum zu einer statistisch bedeutsamen, größeren Verteilung der m.S. in dieser Gruppe der Verschwägerten. Wir haben auch einen Fall von konjugaler m.S. (beide Ehegatten) in unserer Kasuistik.

c) Gibt es eine berufliche Bevorzugung der m.S.?

In früheren Zeiten habe ich durch meine Schüler *Heinrich Dreyfuß* und *Ilse Koch* Berufsstatistiken vornehmen lassen, weil uns aufgefallen war, daß die Holzberufe eine stärkere Beteiligung an m.S. aufzuweisen schienen als ihnen entsprechend ihrer beruflichen Häufigkeit zukommen würde. *Adams* hat für Schottland dies auch für wahrscheinlich gehalten. Unsere Berufsstatistik in Detroit hat uns in dieser Beziehung keine sicheren Resultate ergeben. Dagegen haben wir eine statistisch vielleicht bedeutungsvolle berufliche Bevorzu-

gung feststellen könnnen, nämlich im Schullehrerberuf. Unter unseren 737 Fällen von m.S. waren 30 Lehrer und Lehrerinnen. Dies ist etwa viermal mehr als dem Prozentsatz der Verteilung des Schullehrerberufs in der Gesamtbevölkerung entsprechen würde. Man mag dem entgegenhalten, daß Lehrer und Lehrerinnen mehr dazu neigen könnten, klinische neurologische Institutionen aufzusuchen, und damit zu einer scheinbaren, tatsächlich unrichtigen höheren Verteilung dieses Berufes unter der hilfesuchenden Bevölkerung beitragen. Wie dem auch sein mag, jedenfalls ist dieses Resultat einer Berufsstatistik der m.S. weiterer Beachtung und Analyse wert.

6. Kleine Endemien?

Von Hösslin (4) erwähnt in seiner kleinen Monographie kurz eine Beobachtung *Friedrich Müllers* über eine Dreifacherkrankung an m.S. in einem und demselben Haushalt (ein Ehepaar und die Hausbedienstete). Dies mag ein zufälliges Zusammentreffen sein. Vielleicht hätte uns aber eine ökologische Erforschung etwas über eine eventuelle infektiöse Quelle oder über die Art des Kontaktes mit ihr vermitteln können. Die Umweltbetrachtung der m.S. verspricht manche interessante Einzelheiten zu liefern. Was prinzipiell wichtig erscheint, ist die Auffindung von Anhäufungen (Aggregationen) der m.S. in geographischen, lokalen, familiären und beruflichen Gruppen, und wenn sich solche finden, eine eingehende ökologische Detektivarbeit. Etwas, was bisher fast vollkommen vernachlässigt wurde. Insbesondere sollte auf kleine Endemien geachtet werden. Solche sind in England bei Forschungsarbeitern, die mit der Aufklärung der Swayback-Krankheit neugeborener Lämmer zu tun hatten und in einem anderen Fall in einem englischen Dorf beschrieben worden. Im ersteren Fall erkrankten von 7 mit dieser Krankheit beschäftigten Forschungsarbeitern 4 an m.S. (2). Im zweiten Fall handelte es sich um eine lokale Ansammlung von 6 Fällen in einer Nachbarschaftszone von 450 m (3). Besonders interessant erscheint mir, daß im Falle der Swayback-Forschung alle an m.S. Erkrankten männlichen Geschlechts, im zweiten Falle alle weiblich waren. Daß solche kleine Endemien in Wirklichkeit häufiger sind, als bisher angenommen, mag füglich vermutet werden.

Ich darf hier auf Beobachtungen hinweisen, die ich der Mitteilung von Frau *Käthe Wilbrand*, der Präsidentin der Deutschen m.S.-Gesellschaft, verdanke. Es handelt sich in ihrem ersten Fall um aufeinander folgende Erkrankungen an m.S. in drei nichtblutsverwandten, miteinander befreundeten Damen. Jede dieser Damen war vor ihrer Erkrankung als Verwalterin der Requisitenkammer des Theaters einer Großstadt tätig. Eine löste die andere jeweils nach Erkrankung der Vorgängerin ab und erkrankte dann selbst. Das Theater wurde im Krieg durch Bomben zerstört. Diese Beobachtung ist ein starker Hinweis auf die edaphische (d. h. mit Grund und Boden zusammenhängende) Eigenart der kausalen Umweltfaktoren der m.S. und ähnelt damit der oben beschriebenen Aggregation von m.S.-Fällen unter den Swayback-Forschern.

Ein zweiter Fall betrifft drei, in einem süddeutschen Rathaus beschäftigte Frauen, welche weder dienstlich noch privat miteinander zu tun hatten. Sie arbeiteten als Schreibhilfen einer Behörde, und zwar zwei auf dem gleichen Stockwerk, eine dritte in einem Zimmer direkt über einem der beiden anderen. Alle drei Frauen erkrankten an m.S. Die Fälle datieren aus dem Jahre 1950. Inzwischen wurde das betreffende Rathaus gründlich umgebaut und — soweit bekannt — sind seither keine neuen Fälle mehr vorgekommen.

B. Therapie

Der theoretische Unterbau jeden therapeutischen Vorgehens schwankt erheblich je nach unserer Kenntnis von der Ursache und von der Pathogenese des Krankheitsgeschehens. Bei m.S. ist diese theoretische Grundlage äußerst schmal. Einige Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, wie oft Behandlungsversuche und selbst Behandlungen in größerem Maßstab auf irrigen Schlußfolgerungen aufgebaut waren.

Vor etwa einem Jahrzehnt machte ein bedeutender amerikanischer Neurologe den Vorschlag, die m.S. mit einem blutgerinnungshemmenden Stoff (Dicumarol) zu behandeln. Eine solche Behandlung gründete sich auf die irrtümliche Annahme, daß einer der fundamentalen pathogenetischen Vorgänge bei m.S. eine Thrombose der Blutgefäße im Hirn sei. Diese Behandlung ist allgemein aufgegeben. — Ein anderer prominenter amerikanischer Neurologe riet dazu, den Polysklerotikern des Nordens der Vereinigten Staaten, wenn möglich, eine Übersiedlung in den Süden zu empfehlen, da doch die Häufigkeit der m.S. im Süden viel geringer sei. — In der obengenannten Endemie unter Swayback-Forschern kamen diese selbst auf die Idee, eine Behandlung ihrer m.S. mit Kupfersalzen zu versuchen. Es hatte sich nämlich ergeben, daß die Swayback-Erkrankung der neugeborenen Lämmer, eine schwere degenerative Enzephalose, durch Kupferdarreichung an die werdenden Mütter vermieden werden konnte. — Die Tatsache, daß in Norwegen die Bevölkerung der Küstenstriche einen geringeren Verteilungsgrad von m.S. aufweist als die meistens im landwirtschaftlichen Beruf tätige Inlandbevölkerung, veranlaßte einen kanadischen Neurologen, die Fettarmut der Nahrung für die geringere Häufigkeit der m.S. verantwortlich zu machen, und den m.S.-Opfern eine möglichst fettarme Ernährung anzuraten. Wohingegen schon vor vielen Jahren ein um die Erforschung der m.S. verdienter anderer amerikanischer Neurologe den m.S.-Opfern empfahl, möglichst viel Butter zu essen. Difficile est satiram non scribere!

Die Auffassung der m.S. als chronisch-infektiöser Krankheit eröffnet hoffnungsvollere Ausblicke in die Zukunft. Ist doch im allgemeinen die Problematik der Bekämpfung der Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere, auch der zentralnervösen Infektionen (Neurosyphilis, Meningitis, Poliomyelitis) mit Hilfe der sogenannten Antibiotika und Immunisierungsmaßnahmen viel günstiger geworden als sie früher war. Dabei ist allerdings zu bedenken, daß das Zentralnervensystem verglichen mit den anderen Organen unseres Körpers eine Sonderstellung in den Permeabilitätsverhältnissen zwischen Blutkapillaren, Liquor und Parenchym einnimmt. Dies gilt nicht nur für Mikroorganismen, sondern auch für therapeutische Stoffe. Unsere eigenen Behandlungsversuche auf der Basis der Anschauung der m.S. als einer chronisch-entzündlichen und infektiösen, aber nicht kontagiösen Erkrankung sind vielversprechend. Ich möchte aber keineswegs apodiktisch behaupten, daß unser Behandlungsverfahren nicht noch sehr verbesserungsfähig wäre. Ich betrachte es als einen Anfang. Deshalb habe ich auch von jeder Veröffentlichung dieser unserer seit über fünf Jahren systematisch angewandten Therapie abgesehen und sie nur auf Drängen meiner wissenschaftlichen Freunde in der Schweiz in einem Vortrag vor der „Schweizer m.S.-Liga für die Erforschung und Bekämpfung der m.S." am 4. Juli 1958 bekanntgegeben. In der Zwischenzeit sind in der Schweiz und in der deutschen Bundesrepublik Behandlungsversuche mit unserer Therapie unternommen worden, deren Ergebnisse sehr ermutigend sind. Die Therapie der m.S., wie wir sie anwandten und noch anwenden, beruht auf drei Prinzipien:

Das erste ist das anti-infektiöse Prinzip. Wir haben eine Reihe von antibiotischen Mitteln geprüft. Die ideale Möglichkeit, die uns bisher nicht zur Verfügung stehen konnte, wäre eine antibiotische Behandlung auf der Basis einer Laboratoriumsuntersuchung des Erregers in seiner Empfindlichkeit (Sensitivität) gegen die einzelnen Antibiotika. Insbesondere wäre die zerebrale Persistenz des Erregers unter Darreichung der Antibiotika experimentell zu prüfen. Wir wissen ja, daß bei vielen Spirochäten-Krankheiten, z. B. in Syphilis und auch in Borrelia-Spirochätosen, die Krankheitserreger im menschlichen Körper das akute Stadium der Krankheit geraume Zeit überdauern und als einzigem Organ im Gehirn und Rückenmark lebend zurückbleiben, bis sie auch hier dann schließlich absterben. Wir sprechen in einem solchen Falle von zentralnervöser Spirochäten-Persistenz. Wir würden so eine experimentelle Handhabe für die Beurteilung der Wirksamkeit unserer Heilmittel in Richtung der Abtötung der zentral-nervös persistenten Myelophthora-Spirochäten bekommen. Mit der vorauszusehenden Möglichkeit einer Routinekultur der Myelophthora könnte im Einzelfalle die antibiotische Empfindlichkeit oder aber Resistenz des Erregers geprüft und therapeutisch danach gehandelt werden. Infolge der bisherigen Unerreichbarkeit solcher rationaler Methoden waren wir auf eine rein empirische Prüfung der Antibiotika angewiesen. Wir haben Penicillin und die verschiedenen Tetracycline, Aureomycin, Streptomycin, Chloromycetin, aber auch nicht eigentlich zu den Antibiotika gehörende Chemotherapeutika wie Paraaminosalizylsäure, Sulfonamide und Isonikotinsäurehydrazid (Rimifon) geprüft. Als bestes Mittel hat sich uns das Mysteclin-V (identisch mit Achrostatin-V) bewährt. Dies ist ein Kombinationspräparat von Tetracyclin und Nystatin, welch letzteres gegen Pilzerkrankungen wirksam ist. Wir geben das Antibiotikum mehrere Tage lang vor der Anwendung des zweiten Prinzips

unserer Behandlung, beginnend mit zwei Kapseln, das erste- und zweitemal, dann eine Kapsel alle 6 Stunden, im ganzen 16—24 Tage lang, d. h. eine Gesamtdosis von 66—98 Kapseln. Ein Nachteil ist der zurzeit noch sehr hohe Preis dieser Präparate. Unangenehme oder bedrohliche Komplikationen haben wir nie erlebt. Eine gelegentliche Durchfallneigung kommt vor, im allgemeinen verlangt sie aber nicht die Aussetzung der Behandlung. Jedoch sollten keine Abführmittel gegeben werden. Bei der Obstipationsneigung vieler Polysklerotiker führt die Mysteclin-Behandlung oft zur Regulierung der Darmentleerung. Das zweite Behandlungsprinzip beruht vielleicht auf einer besseren Durchblutung der befallenen Organe. Der erste Befürworter dieser Behandlung, *Horton* (Mayo-Klinik) (5), konnte damit Erfolg in der Behandlung der m.S. erzielen. Er führte die intravenöse Infusionsbehandlung mit Histamin in die Therapie der m.S. ein. Daß Histamin einen der stärksten Gefäß-, speziell Kapillarerweiterer, darstellt, ist bekannt. Ob die Kapillaren im zentralen Nervensystem ähnlich denen der Haut reagieren, ist aber noch nicht sichergestellt. Wenn sie es tun, ist anzunehmen, daß eine Kapillargefäßerweiterung zum verstärkten Eindringen der im Blut kreisenden Antibiotika und auch der aller Wahrscheinlichkeit nach im Blut vorhandenen spirochätoziden Antikörper in das zentralnervöse Parenchym führt. Während der intravenösen Infusion ist eine individuell variierende, aber deutliche Rötung im Gesicht und anderen Körperstellen der Haut wahrnehmbar. Die Schnelligkeit der Tropfinfusion kann leicht reguliert werden. Sie sollte nicht zu schnell erfolgen und etwa in 30—60 Minuten beendet sein. Sie wird in horizontaler Lage des Patienten gegeben. Fast regelmäßig ist während dieser Infusion ein leichter, klopfender Kopfschmerz zu verzeichnen. Er stellt keine Gegenindikation dar. Gegen die vermehrte Salzsäuresekretion des Magens durch das Histamin sollte stets unmittelbar vor Einleitung der Infusion Natriumbikarbonat gegeben werden. Wir haben den Versuch gemacht, Besserung in der Motorik unserer Patienten vor und unmittelbar nach der Histamin-Infusion zu messen und haben temporär bessere Funktionsleistungen, wie z. B. Zunahme der motorischen Kraft und Verringerung von Paresen, Abnahme der Ataxie, geringere Spastizität usw. feststellen können. Die Histamin-Infusionen sollten einmal täglich verabreicht werden. Aus praktischen Gründen setzten wir samstags und sonntags aus. Die Dauer der Histamindarreichung sollte nicht weniger als 4 und nicht mehr als 6 Wochen betragen. Sie kann auch ambulant in der Poliklinik durchgeführt werden. Wenn sich eine selbst geringe Besserung gezeigt hat, sollte die Kur nach einem halben Jahr wiederholt werden und dann in jährlichen Abständen. Neurologische Kontrolle in kürzeren Abständen ist dringend anzuraten. Das dritte Behandlungsprinzip ist das der individualisierten aktiven und passiven Bewegungstherapie. Sie wird bei uns in Detroit von einem ärztlichen Spezialisten in „Physiatrics" angeordnet und von einem besonders geschulten Physiotherapeuten durchgeführt. Wichtig ist, daß diese physikalische Therapie immer zeitlich unmittelbar im Anschluß an die Beendigung jeder Histamin-Infusion erfolgt.

Unsere Erfolge mit dieser Dreifachtherapie, die wir „Triple Therapy" oder kurz „T.T." nennen, waren und sind vielversprechend.

Sorgfältige Auswahl der für die Behandlung geeigneten Fälle ist nötig. Für eine erfolgreiche Behandlung ist die Frühdiagnose der m.S. von äußerster Wichtigkeit. Wir sind heute in unserer Frühdiagnose viel besser daran, weil wir mehr über die Frühstadien der m.S. wissen: *Lhermittes* Zeichen, anscheinend ausgeheilte Neuritis retrobulbaris, Parästhesien in Händen und Fingern mit leicht pathologischem Reflexbefund, z. B. *Hoffmanns* Zeichen, Liquorveränderungen mit erhöhtem Gamma-Globulingehalt oder einer paretischen Goldsolkurve ohne positive Wassermannsche Reaktion machen die Diagnose einer m.S. sehr verdächtig. Solche Fälle erfordern sofortige Behandlung, die sehr viel Erfolg verspricht. Die Zeit einer spezifischen Komplementbindungsreaktion oder einer spezifischen positiven Hautempfindlichkeitsprobe gegen Myelophthora-Antigene und einer Kontrolle unserer Therapie mit diesen Proben wird nicht mehr allzulange auf sich warten lassen. Mit solchen Reaktionen wird dann auch unsere Laboratoriumsdiagnose der m.S. wesentlich verfeinert sein. Weit fortgeschrittene, jahrelang progressive Fälle mit schweren Lähmungen, Blasen- und Mastdarmstörungen, Dekubitus und fortgeschrittenem psychischem Verfall, eine große und lang bestehende Vielfältigkeit der Entmarkungsherde anzeigend, sollten nicht dieser Behandlung unterzogen werden. Wir haben aber auch in solchen Fällen noch symptomatische Besserungen, z. B. der Sprache, des Schluckens und Wiedererscheinens freilich geringfügiger Bewegungsfunktionen gesehen.

Am besten geeignet sind Fälle, die mit ausgesprochener Remissionsneigung einhergehen. Man könnte hiergegen einwenden, daß in solchen Fällen die Remissionen in zeitlicher Folge nach der Dreifachtherapie nur ein zeitliches Zusammenfallen einer Spontanremission mit der Behandlungsperiode bedeuten könnten und nicht eine ursächliche Folge. Dem steht entgegen die Häufigkeit einer solchen Koinzidenz unserer Behandlung mit der Remission. Vor allem aber verfügen wir über eine größere Anzahl von Fällen, die nach monatelanger erfolgloser Behandlung in anderen Krankenanstalten mit dem Einsetzen der Dreifachbehandlung sich wesentlich besserten. Wir haben auch den Eindruck, daß mit unserer Therapie der Rückgang der Krankheitszeichen rascher vor sich geht und unter weitergehender Besserung erfolgt als in der Spontanremission. Eine statistisch exakte Erfassung der Differenz zwischen Besserungen in Spontanremissionen und den therapeutischen Remissionen ist aber außerordentlich schwierig *(Paul Thygesen* 18). Es scheint auch, daß die Nachhaltigkeit in der Dauer der Befreiung von Krankheitszeichen länger ist in der therapeutischen als in der spontanen Remission. Warum sollten wir das Experiment der Natur, das die Spontanremission darstellt, nicht nachzuahmen in der Lage sein? Es wäre noch vieles über die Behandlung der m.S. zu sagen, z. B. über die Behandlung der einzelnen Symptome, über die Frage, welches die hartnäckigsten, die Behandlung am schwersten zugänglichen Symptome und welches die am leichtesten beeinflußbaren Zeichen der Krankheit sind; über das Problem, wie der Rückgang der Symptome in der Remission anatomisch zu erklären ist; warum die zur Remission neigenden Fälle die besten Behandlungsaussichten haben usw. Der verfügbare Raum gestattet nicht, dies zu tun.

Mit diesem, notgedrungenerweise skizzenhaften Einblick in die beginnende Lüftung des Schleiers, der die Ursache dieser Krankheit noch verhüllt, und mit der Erwähnung der bereits existierenden therapeutischen Möglichkeiten eröffnet sich ein hoffnungsvollerer Ausblick in die Zukunft. Im Jahre 1907 hat der um die Neurologie so hoch verdiente Basler Kliniker *Robert Bing* seine akademische Antrittsvorlesung über die m.S. gehalten. 25 Jahre später hat er in einem Schriftchen „Die multiple Sklerose einst und jetzt" diese als eine „rätselhafte Sphinx" bezeichnet. Wieder 25 Jahre später können wir voller Zuversicht sagen, daß es nicht mehr zu lange dauern wird, bis Licht in das Dunkel der Ursache dieser Krankheit und Ordnung in das Chaos ihrer Behandlung kommt.

Die überragende Macht der Tatsachen wird die der Spirochätenätiologie feindliche, traditionsgebundene Meinung brechen. Meine schon 1936 geäußerte Ansicht, daß eine künftige Forschergeneration den Tatsachen zum Siege verhelfen würde, scheint sich früher zu verwirklichen, als ich es damals erwartet hatte.

Schrifttum: Hier sei auf die Bibliographie im 28. Band der Veröffentlichungen der Research Association for nervous and mental diseases "Multiple Sclerosis and the demyelinating diseases", Williams and Wilkins Co., Baltimore (1950), verwiesen, S. 613—642. Neueres geomedizinisches (ökologisch-statistisches) Schrifttum findet sich in Kay Hyllesteds Monographie „Disseminated Sclerosis in Denmark", J. Jorgenson and Co., Copenhagen (1956), und in L. T. Kurlands neuester Publikation „Descriptive epidemiology of selected neurologic and myopathic disorders with particular reference to a survey in Rochester, Minnesota", J. chron. dis., 3 (1958), S. 392—394. Hinsichtlich der Spirochätenätiologie der m.S. sei auf die nachher angeführten Arbeiten von Simons und Ahrens-Muschner besonders aufmerksam gemacht, die meine früheren Arbeiten auf diesem Gebiet nennen. Neuropathologische Bestätigungen meiner Spirochätenbefunde in m.S. sind in meiner Arbeit „Acute plaques in m.S., their pathogenetic significance and the role of spirochetes as etiological factor", J. Neuropath. exp. Neurol., 9 (1952), S. 359 und 360 vermerkt. 1. Ahrens, C. B. F. und Muschner, Konrad: Zum gegenwärtigen Stand der Spirochätenätiologie der multiplen Sklerose, Borrelienbefund bei einem m.S. Fall. Zbl. Bakt., I. Abt., Orig., 173 (1958), S. 462—471. — 2. Campbell, A. M. G., Daniel, P., Russel, W. R., Smith, H. Z. and Innes, J. R. M.: Disease of the nervous system occurring among research workers on Swayback in lambs. Brain, 70 (1947), S. 50—58. — 3. Campbell, A. M. G., Herdan, G., Tatlow, W. F. T. and Whittle, E. G.: Lead in relation to disseminated sclerosis. Brain, 73 (1951), S. 52—71. — 4. Hösslin, R. v.: Über m.S., exogene Ätiologie, Pathogenese und Verlauf. J. F. Lehmann, München (1934). — 5. Horton, B. T., Wagener, H. P., Aita, J. A. and Woltman, H. W.: Treatment of m.S. by the intravenous administration of histamine. J. Amer. Med. Ass., 124 (1944), S. 800. — 6. Ichelson, Rose: a) Cultivation of spirochaetes from spinal fluids of m. S. Cases and negative controls. Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine, 95 (1957), S. 57—58; b) The cultivation of spirochaetes from spinal fluids of M.S. Cases and negative controls.

Proc. Pennsylv. Acad. Sci., 32 (1958), S. 49—54. — 7. Innes, J. R. M. and Kurland, L. T.: "Is Multiple Sclerosis caused by a virus?" Amer. J. Med., 12 (1952), S. 574—585. — 8. Mackay, Roland: Yearb. Neurol., Psychiat. Neurosurg. (1958), Editors Note S. 110. — 9. Myerson, Ralph M., Wolfson and Sall: Preliminary observations on the cultivation and morphology of a microorganism from the cerebrospinal fluid of patients with M.S. Amer. J. Med. Sci., 236 (1958), S. 677—690. — 10. Needham, G. M., Yoss, R. E., Daly, D.: Failure to isolate spirochaeta myelophthora (Steiner) from cerebrospinal fluid in M.S. Proc. Mayo Clin., 33 (1958), S. 395—402. — 11. Newman, W., Purdy, C., Rantz and Hill jr. F. C.: The Spirochete and Multiple Sclerosis, Calif. Med., 89 (1958), S. 387—388. — 12. Raskin, N.: Antibrain Antibodies in M.S. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat., 73 (1955), S. 645—655. — 13. Roach jr., Lonnie, L., Rosenberg, Sol a. Ichelson, Rose R.: Immunological considerations of an antigenic fraction from cultures of spirochetes isolated from cerebrospinal fluid of M.S. Cases. Preliminary report. Amer. J. Med. Sci., 237 (1959), S. 8—11. — 14. Scherer, H. J.: Vergleichende Pathologie des Nervensystems der Säugetiere, Leipzig. Georg Thieme (1944). — 15. Schlossberger, H. u. Brandis, H.: Über Spirochätenbefunde im Zentralnervensystem mit besonderer Berücksichtigung der syphilogenen Erkrankungen. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 13, 2. Teil (1958), siehe mikrophotographische Abb. der Myelophthora Seite 1077 und 1078. — 16. Simons, H. C. R.: Ist die m.S. eine Spirochätose? Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1196—1202. — 17. Steiner, Gabriel: a) siehe Zusammenstellung meiner Arbeiten bei Simons (16), Nummern 11, 24—31c; b) Multiple Sclerosis: The etiological Significance of the Regional and Occupational Incidence. J. Nerv. Ment. Dis., 88 (1938), S. 42—66; c) Experimental "allergic" encephalomyelitis, spontaneous demyelinating disease and M.S. Gaz. Med. Portug., 4 (1951), 3, S. 110—120 (824—834). — 18. Thygesen, Paul: Disseminated Sclerosis (a close-up of 105 attacks). Copenhagen; Rosenkilde og Bagger (1953).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. G. Steiner, Detroit 174, 8106 East Jefferson, Michigan, USA.

DK 616.832 - 004.2 - 02 - 085

Flugmedizinische Probleme der Gewichtslosigkeit*)

von HEINZ VON DIRINGSHOFEN

Zusammenfassung: Mit dem Übergang der Luftfahrt zum Raumfluge werden die Wirkungen der Unterschwere und Gewichtslosigkeit zu praktisch wichtigen flugmedizinischen Problemen.

Diese ungewöhnlichen Zustände wurden in Parabelflügen schon bis zu einer Dauer von 50 Sek. erprobt.

Die dabei beobachteten störenden Empfindungen des Durchsackens und Fallens mit Schwindelgefühlen gehen von den Gleichgewichtsorganen aus. Die Verwirrung des Gleichgewichtszentrums im Gehirn kann auf das vegetative Nervensystem übergehen und Übelkeit hervorrufen.

Für die Art und Stärke solcher Störungen sind folgende Faktoren von Bedeutung:

1. Die individuelle Empfindlichkeit, die durch Gewöhnung gemildert werden kann.

2. Die Größe und Steilheit des Überganges von der vorausgehenden Belastung zur Unterschwere oder Gewichtslosigkeit.

3. Unreinheiten im Einhalten dieser Zustände.

Beim freien gewichtslosen Schweben in der Kabine können Drehungen des Körpers mit zusätzlichen Kopfneigungen durch die Wirkungen von Koriolisbeschleunigungen in den Bogengängen des Labyrinths starke Schwindelerscheinungen verursachen. Doch erscheint die Ausschaltung solcher Störungen möglich.

Im Verlauf langanhaltender Gewichtslosigkeit ist eine zunehmende physische und psychische Erschlaffung mit Herabsetzung der Erträglichkeit nachfolgender Beschleunigungen zu erwarten, die durch eine Art Raumschiff-Gymnastik bekämpft werden könnte.

Zur Personalauswahl und zum Training für Raumflüge mit Gewichtslosigkeit sind aerodynamische Parabelflüge geeignet.

Die verhältnismäßig kurz dauernde Gewichtslosigkeit, im Versuchsprogramm der X-15, bei künftigen interkontinentalen Raumflügen und auf Stunden beschränkten Flügen in einer Erdsatellitenbahn werden gut ausgewählte und entsprechend trainierte Flieger voraussichtlich ohne bedenkliche Störungen vertragen, wenn sie dabei angeschnallt bleiben. Aber auch an das gewichtslose Schweben in der Kabine erscheint eine Anpassung möglich, so daß die Gewichtslosigkeit wohl kein unüberbrückbares Hindernis für die weitere Entwicklung der Raumfahrt sein wird.

Summary: With the transition from aviation to space travel, the effects of underweight and weightlessness become important problems of practical aviation medicine.

These unusual conditions have been tried in parable-flights up to a duration of 50 seconds.

The unpleasant sensation of giddiness and falling observed during such flights originate from the balancing organ of the brain. The confusion of the equilibrial centres in the brain may involve the vegetative nervous system and cause malaise.

The following factors are of significance for the kind and intensity of such disorders:

1. The individual sensitiveness which can be reduced by habituation.

2. The size and steepness of the transition from previous stress to underweight or weightlessness.

3. Lack of maintenance of these conditions.

During free weightless hovering in the cabin, rotations of the body with additional inclination of the head may cause strong giddiness by effect of the coriolis-acceleration in the semicircular canals of the labyrinth. However, the elimination of such disturbances is possible.

During long periods of weightlessness an increased physical and psychic relaxing with reduced tolerance of following acceleration must be expected which should be combatted by a kind of spaceship gymnastics.

For the selection of personnel and for training for space-flights with weightlessness, aerodynamic parable-flights are useful.

The relatively short-lasting weightlessness in the test programme of X-L5 during future intercontinental space travel and during flights on the earth-satellite course lasting not longer than a few hours will presumably be tolerated without serious disorders by carefully selected and adequately trained airmen, provided they remain strapped in. However, adjustment seems also possible to the weightless hovering in the cabin so that weightlessness will probably be no unsurmountable obstacle for the further development of space flights.

Résumé: Avec l'extension de l'aviation au domaine interplanétaire, les effets de la sous-pesanteur et de l'apesanteur posent des problèmes pratiques importants à la médecine spécialisée.

Ces phénomènes inhabituels ont déjà été expérimentés dans des vols paraboliques pendant une durée allant jusqu' à 50 secondes. Les sensations anormales de chute accompagnée de vertiges qui ont été observées, proviennent des organes de l'équilibre. Les troubles des centres d'équilibre du cerveau peuvent se transmettre au système nerveux végétatif et provoquer des nausées.

Les facteurs suivants déterminent la nature et l'intensité de ces troubles:

1. La sensibilité individuelle, qui peut être atténuée par l'habitude.

2. L'importance et la rapidité de la transition entre l'état précédent de pesanteur et les états de sous-pesanteur et d'apesanteur.

3. L'inconstance plus ou moins grande de ces états.

Pendant les états de flottement sans pesanteur à travers la cabine, des rotations du corps accompagnées d'inclinaisons de la tête peuvent provoquer des vertiges intenses par l'effet des accélérations du corillis dans les canaux semi-circulaires du labyrinthe. Mais il semble possible d'éliminer ces troubles.

*) Vortrag vor der WGL in Bremen und Braunschweig am 11. und 12. 2. 1959.

Au cours d'états d'apesanteur prolongés il faut s'attendre à une lassitude physique et psychique croissante accompagnée d'une diminution de l'adaptation au accélérations ultérieures qui peuvent être combattues par une sorte de gymnastique interplanétaire.

Les vols paraboliques aérodynamiques sont propres à faciliter le choix du personnel convenable et son entraînement pour des vols interplanétaires accompagnés d'apeasanteur.

Des aviateurs soigneusement choisis et convenablement entraînés supporteront probablement sans troubles sérieux l'apesanteur relativement courte prévue au programme d'essai du X-15 au cours de vols inter-continentaux et au cours de vols limités à quelques heures sur la trajectoire d'un satellite terrestre s'ils restent fixés par des courroies. Mais il semble qu'on puisse s'adapter également au flottement sans pesanteur dans la cabine, si bien que la pesanteur ne constitue sans doute pas un obstacle infranchissable à l'évolution future de l'aviation interplanétaire.

Mit der Zunahme der von bemannten Flugzeugen erreichbaren Geschwindigkeiten und Höhen wird nun auch die **Gewichtslosigkeit** zu einem wichtigen flugmedizinischen Problem.

Schon bei der Durchführung des Erprobungsprogramms mit dem nordamerikanischen Raketenflugzeug X-15 wird nach Erreichen des 6—7fachen der Schallgeschwindigkeit in einer anschließenden antriebslosen Wurfparabel zwischen 70—150 Kilometer Höhe 6—7 Minuten hindurch Gewichtslosigkeit eintreten.

Dieser Zustand entsteht nicht nur außerhalb des Schwerefeldes der Erde und anderer Himmelskörper, sondern auch in jeder freien Wurfbahn, ebenso wie im freien Fall. Hier bewirkt die Schwerkraft eine Änderung der Größe und in der Wurfbahn auch der Richtung der Geschwindigkeit, also eine Beschleunigung der Körper mit ihr entgegengesetzt gerichteten Trägheitskräften, die das Gewicht aufheben (actio-reactio).

Ist die Beschleunigung, d. h. die Geschwindigkeitsänderung in der Zeiteinheit, in Richtung der Schwerkraft infolge des Luftwiderstandes geringer als im freien Fall, also geringer als 9,81 m/sec², so wird das Gewicht nur entsprechend vermindert. Z. B. bei einer Fallbeschleunigung von nur 5 m/sec² = 0,5 G auf rund die Hälfte.

Eine länger als 1 Sek. andauernde Gewichtslosigkeit ist für den Menschen etwas recht Ungewöhnliches. Denn in dieser Zeitspanne beträgt die Strecke (S) des freien Falls schon 5 m, aber in einer halben Sek. nur 1,25 m (nach der Formel: $S = G/2 \cdot T^2$). Diese Fallzeit kann man schon beim Ausgleiten auf Glatteis erleben. 2 Sek. Fallzeit entsprechen einem Sprung ins Wasser aus 20 m Höhe. Hier beträgt die Geschwindigkeit beim Eindringen in das Wasser bereits 20 m/sek = 72 km/std. und die negative Beschleunigung etwa das 10fache der Erdbeschleunigung, also 10 G. Beim Aufschlag auf festem Erdboden würde die negative Beschleunigung etwa 500 bis 1000 G betragen.

Nach 6 Sekunden freiem Fall beträgt die Fallhöhe 180 m und die Fallgeschwindigkeit rd. 60m/sec. Bei dieser Geschwindigkeit ist der Luftwiderstand des menschlichen Körpers in niedrigen Höhen ungefähr ebenso groß wie sein Gewicht. Bereits beim Fall mit einer Vertikalgeschwindigkeit von 30 m/sec wird ein Viertel des menschlichen Körpergewichtes von den Luftkräften getragen, so daß hier die Fallbeschleunigung nur noch ³/₄ G beträgt.

Eine kurzfristige deutliche Gewichtsverminderung erleben wir beim raschen Abwärtsanfahren eines Fahrstuhls und beim rapiden Bremsen seiner Aufwärtsbewegung, die gleichfalls eine Geschwindigkeitsänderung mit Trägheitskräften entgegengesetzt zur Schwerkraft ergibt. Außerdem beim Stampfen eines Schiffes in bewegter See und beim Durchsacken eines Flugzeuges in turbulenter Luft. Viele Menschen haben dabei die unangenehme Empfindung einer gewissen Muskelschwäche, einer Leere im Kopf und das „Gefühl", als ob der Magen hochstiege.

Beim Schaukeln und Achterbahnfahren können solche unangenehmen Empfindungen infolge der Gewichtsverminderung bei der Abwärtsbeschleunigung durch die Bewegungslust überdeckt werden.

Die Abb. 1 zeigt diese Zustände einer kurzfristigen Gewichtsminderung oder Gewichtslosigkeit mit den dabei wirkenden Trägheitskräften am Beispiel des Fahrstuhls.

Weitere Beispiele der Gewichtsminderung und Gewichtslosigkeit illustrieren Abb. 2 u. 3.

Erst die Entwicklung des Motorfluges brachte länger als 3 Sek. andauernde Zustände einer Unterschwere und Gewichtslosigkeit. Zunächst im Beginn senkrechter Sturzflüge und beim senkrechten Hochsteigen des Flugzeuges, z. B. zu einem sog. „Männchen", sowie beim Einleiten eines Überschlages nach vorn aus dem Steig- oder Horizontalflug.

Da die Piloten hierbei keine besonderen Störungen empfanden, die sie auf die Gewichtsverminderung oder Gewichtslosigkeit zurückführten, wurden diese Zustände luftfahrtmedizinisch wenig beachtet.

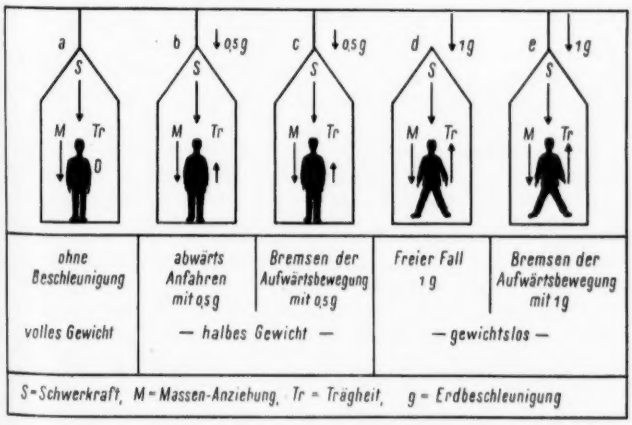


Abb. 1

a) Fahrstuhl im Stillstand oder bei gleichbleibender Geschwindigkeit. Gewicht: normal.
b) Abwärtsanfahren mit einer Beschleunigung von 0,5 G. Gewicht: 0,5.
c) Bremsen der Aufwärtsbewegung mit 0,5 G. Gewicht: 0.5.
d) Bremsen der Aufwärtsbewegung mit 1G. Gewicht 0, d. h. Gewichtslosigkeit.
e) Freier Fall mit 1 G. Gewichtslosigkeit.

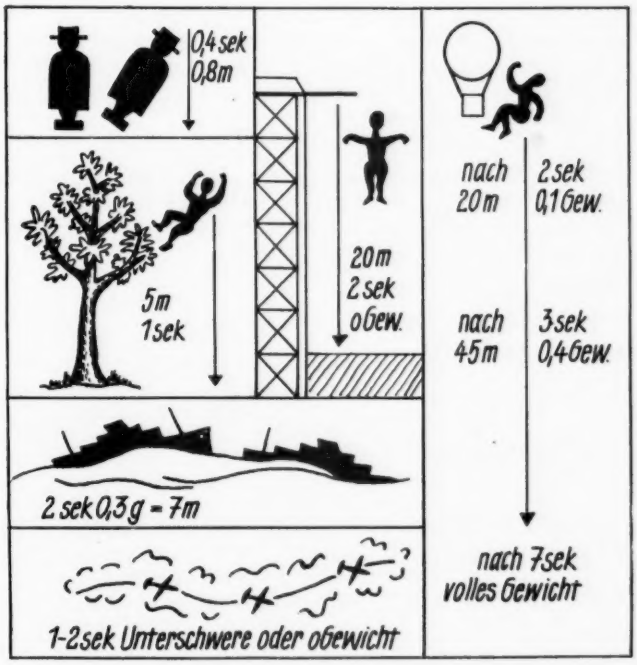


Abb. 2

a) Ausgleiten auf Glatteis. Fallzeit etwa 0,2—0,5 Sek.
b) Freier Fall vom Baum aus 5 m Höhe, Fallzeit: 1 Sek.
c) Sprung vom 20-Meter-Brett ins Wasser, Fallzeit: 2 Sek. Negative Beschleunigung durch die Bremsung im Wasser rd.: 10 G.
d) Fallschirmabsprung aus einem Freiballon. Bis zu 2 Sek. praktisch Gewichtslosigkeit. Nach 3 Sek.: 0,25 des Gewichts durch Luftwiderstand. Nach 7 Sek.: volles Gewicht durch Luftwiderstand. Fall mit gleichbleibender Geschwindigkeit.
e) Stampfen eines Schiffes.
f) Flug in turbulenter Luft.

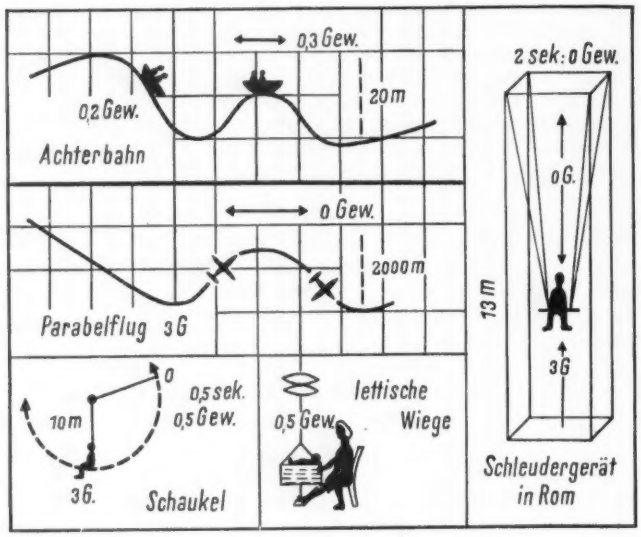


Abb. 3

a) Achterbahn, etwa 2 Sek. 0,2—0,3 des Gewichts.
b) Parabelflug.
c) Schaukel (Radius 10 m). Gewicht etwa 1,5 Sek.: 0,5 bis 0.
d) Lettische Wiege.
e) Turm der Unterschwere, „Torre di Subgravita" des luftfahrtmedizinischen Forschungszentrums in kom, bis zu 1,8 Sek. Gewichtslosigkeit.

Nach dem 2. Weltkriege brachte die technische Entwicklung in Richtung zum Raumflug eine systematische flugmedizinische Beschäftigung mit den Problemen der Gewichtslosigkeit.

Doch schon vor rund 20 Jahren veranlaßte mich ein Flugunfall zu Studien über die Wirkung eines raschen Überganges von einer hohen radialen Beschleunigung zur Unterschwere:

Ein erfahrener Kunstflieger war nach senkrechtem Hochreißen seines Flugzeuges aus erdnahem Horizontalflug mit dem Anzeichen einer Bewußtseinstrübung während dieser Figur abgestürzt, die sich aus der vorangehenden Beschleunigung allein nicht recht erklären ließ.

Beim Nachahmen dieser Flugfigur in genügender Sicherheitshöhe hatte ich eine verwirrende Empfindung, die ich damals darauf zurückführte, daß die Beschleunigungswirkungen auf den Blutkreislauf beim Hochreißen nachhaltiger sind und vielleicht auch noch verstärkt werden, wenn direkt ein Zustand von Unterschwere folgt.

Daß dieses zutreffen kann, wurde kürzlich durch *H. von Beckh* in USA durch elektrokardiographische Messungen beim raschen Übergang von einer hohen radialen Beschleunigung zum sog. Parabelflug mit annähernder Gewichtslosigkeit bestätigt.

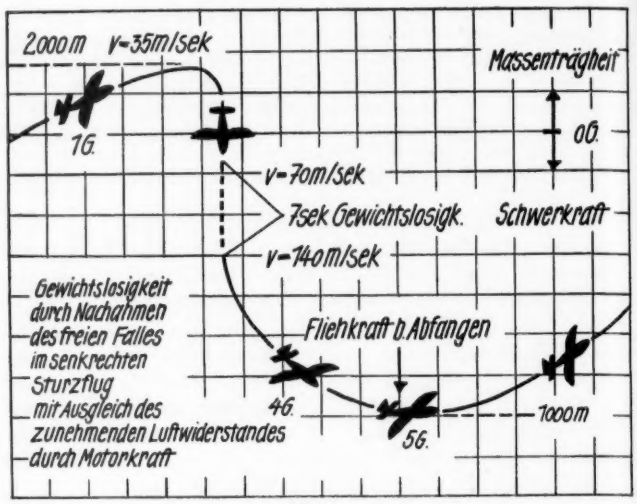


Abb. 4

Damals, vor 20 Jahren, versuchte ich auch schon, eine möglichst lang dauernde Gewichtslosigkeit zu erzielen, ohne jedoch dabei an die Probleme des Raumfluges zu denken. Hierfür begann ich senkrechte Sturzflüge mit der Mindestgeschwindigkeit meines luftfahrtmedizinischen Versuchsflugzeuges, einem Sturzkampfflugzeug vom Typ Junkers Ju 87 mit einer Röntgeneinrichtung, die für Herzaufnahmen unter der Wirkung hoher Beschleunigungen diente.

Durch Ausgleich des zunehmenden Luftwiderstandes durch entsprechende Dosierung der Motorkraft konnte ich im Sturzflug 7—8 Sek. hindurch die Beschleunigung des freien Falls nachahmen und so ebenso lang annähernde Gewichtslosigkeit erreichen (Abb. 4). Dabei erfolgte der Übergang von der normalen Gewichtsbelastung zur Gewichtslosigkeit allmählich, etwa innerhalb von 3—4 Sekunden, wobei ich keine deutliche Fallempfindung hatte, sondern nur das „Gefühl" des gewichtlosen Schwebens zwischen Sitz und Haltegurten, das mich in der Sicherheit der Flugzeugführung nicht störte.

Meinen Versuchspersonen, denen ich im Anschluß an Beschleunigungsuntersuchungen gelegentliche, die Gewichtslosigkeit als besondere fliegerische Delikatesse zu kosten gab, waren hiervon nur zum Teil begeistert. Einigen wurde anschließend schlecht. Von einer weitergehenden, systematischen Untersuchung der Wirkungen der Gewichtslosigkeit wurde ich damals durch andere dringlichere Aufgaben abgelenkt.

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Heinz von Diringshofen, Frankfurt a. M., Melemstr. 6.

DK 61 : 533.6.015

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck (Direktor: Prof. Dr. med. *A. Hittmair*)

Wissenschaft vom Urlaub

von A. HITTMAIR

Zusammenfassung: Sportärztliche Untersuchungen bestätigen die Tatsache, daß Arbeit, Ermüdung und Entmüdung physiologische Vorgänge sind; die letztere läuft rasch und vollständig ab, kann aber nicht durch verlängerte Freizeit, durch die vielfach geforderte 5-Tage-Woche verbessert werden. Diese erzielt bestenfalls eine vorübergehende Entspannung. Abspannung und Erholung aber sind Zustände mit langer An- und Ablaufzeit. Das verlängerte Wochenende kann daher keine echte Erholung bringen. Urlaubsuntersuchungen ergaben, daß die Erholung in Phasen verläuft. Es sind dies: 1. die Vorreaktion (Urlaubsantritt); 2. die Sofortreaktion (Eintreffen am Urlaubsort); 3. die Anpassungsreaktion (3. Tag des Urlaubs) und 4. die Umstimmungsreaktion (3. Woche des Urlaubs).

Gerade am 3. Erholungstag, dem Tag, an dem bei der 5-Tage-Woche die Arbeit wieder beginnt, tritt eine negative Phase neurovegetativer Labilität ein, die sich in der dritten Urlaubswoche nochmals wiederholt. Dann erst bleibt die Erholung, die vagusbetonte Normotonie für ein halbes Jahr bestehen. Daraus ergibt sich, daß die 6-Tage-Woche auch heute noch naturgemäß ist, daß aber die heutigen Lebens- und Arbeitsverhältnisse einen Urlaub von mindestens drei vollen Wochen verlangen, sollen die Zivilisationsschäden und Krankheiten eingedämmt werden. — Für ältere Leute und Manager erweist sich ein zweimaliger Urlaub im Jahre als notwendig. Aufklärung über richtige Freizeit- und Urlaubsgestaltung ist von besonderer Wichtigkeit und hat bereits bei der Jugend zu beginnen.

Summary: Sport-medical investigations confirm the fact that work, fatigue, and the overcoming of fatique, are physiological processes. The course of the latter soon runs out and cannot be supplemented by prolonged off-time or improved by the often demanded 5-day-week. The effect of the 5-day-week may help towards a temporary state of relaxation. However, relaxation and recuperation are conditions which take some time to get underway. The prolonged week-end cannot therefore bring genuine recuperation. Tests during holidays indicated that recuperation runs in 4 phases. They are:

1. The preliminary reaction (beginning of the holiday).
2. The immediate reaction (arrival at the holiday place).
3. Adaptation to surroundings. (Third day of the holiday).
4. Atuned state of mind. (Third week of the holiday).

On the third day especially, which is the day on which work recommences during the 5-day-week, a negative phase of neurovegetative lability occurs which repeats itself in the third week. Only then the recuperation remains complete for half a year. This demonstrates that the six-day-week is still the best and most natural regarding the present living and working conditions. A holiday of at least three complete weeks is required if impairments due to civilization and diseases are to be reduced. Two holidays a year have been proved to be necessary for elderly people and business men. Instruction in the proper arrangement of off-time and holidays is of great importance and should be commenced already during youth.

Résumé: Des expériences de médecine sportive confirment le fait que travail, fatigue et «revigorance» sont des processus physiologiques; la dernière s'accomplit rapidement, mais elle ne peut pas être améliorée par une prolongation du «temps de pause» tel que la semaine de travail à 5 jours, si vivement reclamée maintenant. Cette réglementation peut être une relaxation passagère. Détente et rétablissement demandent au contraire de longs délais d'accommodation (au début et à la fin). Le week-end prolongé n'apporte pas de vraie détente. — Des études sur les vacances nous ont montré que le rétablissement se fait en 4 phases: 1. réaction initiale (commencement des vacances), 2. réaction subite (arrivée dans le lieu de villégiature), 3. réaction d'adaptation (le 3e jour du séjour), 4. réaction de changement général (3e semaine de vacances).

Juste au 3e jour (ou le travail recommence dans la semaine de 5 jours!) une phase négative de labilité neuro-végétative se produit, qui se répète encore en 3e semaine. Seulement ensuite le rétablissement est durable; la normotonie à prédominance du vagus persiste encore pour 6 mois environ. Ceci dit que la semaine de 6 jours de travail est encore valable scientifiquement en notre époque; mais les conditions actuelles de travail et de vie nécessitent au minimum 3 entières semaines de vacances afin de faire face au danger des maladies et troubles dits de «civilisation».

Pour des gens plus âgés ainsi que pour les «managers», deux cycles de vacances par année sont indiqués. It faut faire une éducation du public en vue de la meilleure et raisonnable utilisation de leur temps libre et des vacances (à commencer surtout vis-à-vis de la jeunesse).

Über 70 000 Bergarbeiter des Ruhrgebietes demonstrierten für die Fünf-Tage-Woche im Steinkohlenbergbau. Sie sagen wir können uns die Fünf-Tage-Woche leisten, weil wir uns in 5 Tagen so anstrengen, daß wir zwei Tage Erholung brauchen. Wir werden dann — richtig erholt — quantitativ dasselbe produzieren wie in der Sechs-Tage-Woche.

Und so wie die Bergarbeiter, so sprechen bald alle die geistig und die körperlich Schaffenden. Sie wollen die Fünf-Tage-Woche unter dem Motto: bessere Erholung, mehr Familienleben, mehr Anteil am Kulturleben! Ist aber die **Fünf-Tage-Woche** wirklich **die beste Form der Arbeitszeitverkürzung?** Ist es wirklich wahr, daß man sich in zwei Tagen besser erholt, leistungsfähiger, gesünder wird, als wie bisher in einem? Das sind Fragen, die den Mediziner, vor allem den Sozialhygieniker und den Arbeitsphysiologen herausfordern und beschäftigen.

Die fortschreitende Technisierung und Automatisierung vieler Betriebe mit ihrer Produktionssteigerung führte zur Verkürzung der Arbeitszeit, zur 45- und nun schon zur 40-Stunden-Woche, die in der Industrie immer weiter um sich greift und zur bald allgemeinen Forderung nach der Fünf-Tage-Woche wird.

Welch tiefen Eingriff in den normalen Lebensrhythmus sie mit sich bringt, darüber muß man in erster Linie die Hausfrauen und Mütter befragen. Denn — wie die Verhältnisse in Amerika zeigen — wird es bei der Fünf-Tage-Woche nicht bleiben und es droht die gleitende Arbeitswoche, in der womöglich jedes Familienmitglied an anderen Wochentagen seine Freizeit hat. Wir müssen uns klar darüber sein, daß die Fünf-Tage-Woche erst ein Anfang ist.

Da müssen wir uns wirklich fragen, ob denn Arbeit den Menschen so schädigt, daß er nach 5 Tagen Tätigkeit zweier Tage der Erholung bedarf. **Was ist Arbeit?** Es ist nicht Sache des Mediziners eine Definition des Begriffes Arbeit zu geben. Wir wissen, daß Arbeit zunächst die von der biologischen Selbsterhaltung geforderten Tätigkeiten waren. Die Stunden der Entmüdung brachte der Schlaf und die Zeiten der Erholung waren durch Witterung und Ernte diktiert. Mit dem

Einsetzen von Kultur und Zivilisation kamen seit urdenklichen Zeiten dazu Feiertage mit ihrem Gebot der Freizeitgestaltung.

Heute versteht der Wirtschaftler unter Arbeit jede bezahlte Tätigkeit, gleichgültig ob sie volkswirtschaftlich nützlich oder unnütz ist. Unter Erholung versteht man unbezahlte Tätigkeit, auch wenn sie Werte schafft. Was dem einen also bezahlte Arbeit, dasselbe kann dem anderen erholsame Freizeitbetätigung sein. Da schaltet sich bereits ein psychologisches Moment ein, das der lustbetonten Arbeit. Ein Maurer, der in der Freizeit sich sein eigenes Häuschen aufbaut, wird dabei vielleicht mehr und intensiver tätig sein, als in seiner Berufsarbeit und trotzdem weniger ermüden oder doch die Ermüdung durch die Arbeit weniger empfinden. Lustbetonte, freiwillige Arbeit ist demnach vom gesundheitlichen Standpunkt aus anders zu bewerten als die berufliche Zwangsarbeit.

Mit dieser aber, vor allem der körperlichen Arbeit wollen wir uns nun beschäftigen. Die Arbeitsphysiologie hat alle Grundlagen bereits ausgearbeitet. Sie können jedoch, wie ich glaube, sinngemäß auch auf die geistige Arbeit angewendet werden. Die Arbeit — die Arbeit im Schweiße des Angesichtes — ist medizinisch gesehen ein physiologischer, ein naturgemäßer Vorgang. Das besagt bereits, daß die Arbeit — von speziellen Ausnahmen abgesehen — nicht gesundheitsschädigend sich auswirkt. Jedenfalls weniger leicht als der Müßiggang. Arbeit ist ein muskelphysiologischer Vorgang, ein Wechsel von Spannung und Entspannung, wobei bekanntlich Zucker verbraucht, umgesetzt wird. Überwiegt in einem Muskel, einer Muskelgruppe, die Anspannungszeit über die der Erschlaffung des Muskels in zunehmendem Maße, so können die Abfallprodukte des Muskelzuckerstoffwechsels nicht mehr völlig entfernt werden. Sie sammeln sich als Ermüdungsstoffe an, die Leistungsfähigkeit des Muskels nimmt immer mehr ab und erzwingt schließlich die Ruhe, die Arbeitspause, in der die Ermüdungsstoffe durch den Blutkreislauf abtransportiert werden. Wir nennen diesen Vorgang **Entmüdung** (und n i c h t Erholung!). Die Entmüdung kann, besser als durch die Ruhe, durch Ausgleichsarbeit bzw. Ausgleichssport beschleunigt werden, weil die dabei erzielte Anregung des Kreislaufes für einen rascheren Abtransport der Ermüdungsstoffe aus den ermüdeten Muskelgebieten sorgt. Was an Stoffwechselschlacken noch übrig bleiben mag, nach eines anstrengenden oder übermüdeten Tages Arbeit, das wird im erfrischenden Schlaf beseitigt. Damit ist die Entmüdung vollständig und die volle Leistungsfähigkeit wieder hergestellt. Wir stellen demnach fest: Arbeit ermüdet. Das ist ein naturgemäßer Vorgang. Die Ermüdung wird beseitigt durch die Entmüdung. Auch das ist ein naturgemäßer Vorgang. Er läuft relativ rasch und — unter normalen Bedingungen — vor allem vollständig ab. Das heißt: man kann die Entmüdung nur beschleunigen, nicht aber verbessern.

Am eindruckvollsten führt uns dies unser wichtigster Muskel vor Augen: Das **Herz**. Es sorgt automatisch für seine Entmüdung. Jedem Herzschlag folgt eine Zehntelsekundenpause, während welcher der Herzmuskel Reize einfach nicht beantwortet. Diese minimale Ruhepause genügt ihm zur Entmüdung, zu einer so vollständigen Entmüdung, daß selbst große Anstrengungen seine Leistungsfähigkeit nicht zu beeinträchtigen vermögen. Als die medizinische Fakultät Innsbruck Sportuntersuchungen bei akademischen Schimeisterschaften in Kitzbühel vornehmen ließ, konnten am Herzen der Rennläufer nur unmittelbar nach der Anstrengung deren Auswirkungen nachgewiesen werden; wenige Minuten später war schon keine Abweichung von der Norm der Herztätigkeit mehr festzustellen. Wir konnten in Zusammenarbeit mit dem physiologischen Institut der Universität Innsbruck bei den letzten Schimeisterschaften in Badgastein diese erstaunliche Erholungsfähigkeit des trainierten Herzens an der gesamten Spitzenklasse bestätigen. Dabei erwiesen Versuche u. a. mit *Toni Sailer*, daß nach den Berechnungen von Prof. *Schröcksnadel* der Energieverbrauch des Rennläufers beim Abfahrtslauf in Badgastein ausgereicht hätte, um ein Gewicht von 1000 kg über eine 10 Meter hohe Stiege zu tragen! Die enorme Leistungsfähigkeit der Skelettmuskulatur und die Vollständigkeit der Entmüdung erwies ebenso schlagend das Massenexperiment der Konzentrationslager. Dort wurde unter ungünstigsten psychischen Bedingungen mindestens 10 Stunden im Tage schwere und schwerste körperliche Arbeit geleistet, dies zum Teil von Menschen, die solches keineswegs gewöhnt waren und nun plötzlich pausenlos in forciertem Tempo körperlich schwer arbeiten mußten. Trotzdem genügten die geringe restliche Freizeit und der tiefe Schlaf der Ermüdung — solange noch eine ausreichende Ernährung geboten wurde — zur täglichen vollen Entmüdung, zur Erhaltung der Gesundheit und der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Monate und Jahre. Gesundheitliche Schäden an Leib und Leben konnten am gesunden Menschen nur durch dauernde Überanstrengung bis zur völligen Erschöpfung, bis zum physischen Zusammenbruch und durch zusätzliche Mißhandlungen erzielt werden.

Wir stellen demnach nochmals fest, daß Arbeit eine naturgemäße Tätigkeit und daher an sich nicht für die Gesundheit schädigend ist, ferner, daß für die durch die tägliche achtstündige Berufsarbeit eintretende Ermüdung die restliche Freizeit und der normale Schlaf zur Entmüdung völlig ausreichend sind. Das bedeutet, daß eine Verlängerung der Freizeit keine Verbesserung der Entmüdung und keine dadurch bedingte Verbesserung der Leistungsfähigkeit zu erzielen vermag. Es kann damit lediglich eine vorübergehende Entspannung erreicht werden. Unrichtig ist daher die Behauptung: Wir arbeiten durch 5 Tage so intensiv, daß wir zwei Tage zur Entmüdung benötigen. Das sind der Arbeitsphysiologie geläufige Tatsachen.

Die Arbeitszeitverkürzung erfolgte zunächst aus anderen Gründen als dem der besseren Entmüdung. Der erste war die Produktionssteigerung bzw. -erleichterung durch Rationalisierung und Automation, erst der zweite die veränderten Lebens- und Arbeitsverhältnisse.

Das ganze **Arbeitsklima** hat sich im Laufe der Zeit geändert, Nachtschichten, monotone Tätigkeiten, Maschinenlärm und dazu die nach unten verlagerte und gesteigerte Verantwortlichkeitslasten auf immer breiteren Schichten der schaffenden Menschen. Dazu kommt die veränderte, von einer naturgemäßen weit entfernte Lebensweise vor allem der städtischen und industriellen Bevölkerung und schließlich die psychischen Belastungen, denen die Menschheit heute ausgesetzt ist, ihre materielle Einstellung verbunden mit einem Verlust der Sinngebung des Daseins, die fortschreitende Vermassung, die den einzelnen um seine Individualität, um sein inneres Menschsein bringt, in vielen Ländern das Kriegserlebnis und die Unsicherheit des Lebens und vieles andere mehr. Das und nicht die Arbeit als solche ließ das Verlangen nach der Arbeitszeitverkürzung entstehen und laut werden.

Wir aber müssen uns fragen, ob der arbeitende Mensch solchen Zivilisationsschädigungen durch die verlängerte Freizeit, durch die Fünf-Tage-Woche nicht in noch stärkerem Maße ausgesetzt wird, müssen uns fragen, ob er nicht heutzutage in der Arbeitszeit naturgemäßer lebt als in der Freizeit. Es kommt leicht zur Doppelgeleisigkeit des Lebens, zur Spaltung in eine Arbeits- und eine Erlebniswoche. Der vermaßte Mensch wird immer mehr Objekt, wird Sklave der Maschine und damit auch der Vergnügungsindustrie und schließlich Sklave der staatlichen Ordnung, die letzten Endes ihm noch das Denken, die geistige Tätigkeit abnimmt und dogmatisiert. Alles, alles wird als Fertigware angeboten, der Mensch selbst kann nicht mehr zu sich selbst finden, er wird sich langweilig.

Die Veränderungen der Lebens- und Arbeitsweise sind Faktoren, welche mit der Arbeit als physiologischem Vorgang nichts zu tun haben, nichts daher mit Entmüdung, nichts mit der der Entmüdung dienenden Freizeit. Diese Faktoren führen, medizinisch gesehen, zu einem Zustand der leichteren Ermüdbarkeit, der herabgesetzten Leistungsfähigkeit, der verminderten Konzentration, der Reizbarkeit, kurz zu einem Zustand, den wir auch schon lange kennen. Er fand sich vor allem in der geistig führenden bzw. verantwortliche Stellungen einnehmenden Schicht der Bevölkerung des vorigen Jahrhunderts. Man fühlt sich abgespannt, erschöpft und ging für vier Wochen

auf Urlaub in die Sommerfrische oder in ein Heilbad. Heute hat diese Abspannung viel breitere Schichten der Bevölkerung erfaßt, denn trotz (oder durch) die Hebung des Lebensstandardes, trotz Verlängerung der Lebenserwartung, trotz aller modernen Errungenschaften der Technik und der Medizin bringt die neue Zeit immer neue Belastungen für den Menschen und entfernt ihn immer weiter von der Mutter Natur.

Wir stellen also dem Vorgang der Ermüdung den Zustand der Abspannung gegenüber, dem Vorgang der Entmüdung den Zustand der **Erholung** und dem Begriff Freizeit den Begriff Urlaub. Und nun ist die Frage zu beantworten, ob die verlängerte Freizeit, ob die Fünf- oder gar die Vier-Tage-Woche die dem modernen Menschen nötige Erholung zu bringen vermag oder nicht. Zunächst müssen wir feststellen, daß es sich bei der Abspannung nicht wie bei der Ermüdung um einen rasch ablaufenden Vorgang, sondern um einen langsam eintretenden und anhaltenden Zustand handelt, um einen Dauerzustand, der nicht mehr naturgemäß ist, also bereits in das Gebiet des Krankhaften gehört. Worin besteht nun dieses Krankhafte, wie wirken sich die erwähnten ungünstigen Umweltfaktoren auf den Menschen aus?

Es kommt zunächst zu einer Änderung der Reizbeantwortung und dann zu falscher Reaktion selbst auf die physiologischen Reize hin. Es entsteht ein Stadium der Labilität, der Gleichgewichtsstörung der physiologischen Reaktionen, einmal zu überschießenden, dann wieder zu schwachen Reizbeantwortungen. Diese Labilität betrifft vor allem das vegetative Nervensystem, das zusammen mit dem Adrenalsystem die Sofortreaktionen steuert, das betrifft die innersekretorischen Drüsen, welche den Ablauf der Reaktionen und ihren Endstand aufeinander abstimmen. Diese Labilität kann zu einer Störung im psychosomatischen Funktionskreis, zu einer Störung in der Beziehung zwischen Mensch und Umwelt führen.

Der Grad der Abspannung kann sehr verschieden sein, entwickelt sie sich doch nur allmählich bis zur ausgeprägten, individuell verschiedenen Urlaubskrankheit. Daher ist es nicht leicht, diesen Zustand zu objektivieren und schon gar nicht leicht, ihn von Neurosen und vegetativen Dystonien — auch Fehlreaktionen — abzugrenzen.

Man versucht neuerdings die **Urlaubsreife** mit einem einfachen **Test** festzustellen. Man prüft die Ermüdbarkeit der Augen bzw. die Konzentrationsfähigkeit. Man läßt in immer kürzeren Abständen ein Licht aufleuchten und stellt fest, ab wann die Lichtblitze nicht mehr als Einzelbilder erkannt werden, sondern das Licht dauernd, ununterbrochen zu leuchten scheint. Das ist natürlich eine sehr grobe und einseitige Methode, die nur einen weit abliegenden Reaktionsmechanismus erfaßt. Bei unseren diesbezüglichen Bemühungen gingen wir von dem zentralen System, vom Kreislauf aus, dessen Funktionen ja auch der neurovegetativen Steuerung unterliegen und von denen so viele andere Leistungsfunktionen des Körpers anhängig sind. Überdies kennen wir vor allem von der Sportmedizin her die Kreislauffunktionen des Ermüdeten und des Trainierten, wissen, daß bei diesen der nützliche Spargang des Herzens vom Vagusananteil des neurovegetativen Systems veranlaßt ist und daß beim Untrainierten sein Gegenspieler, der Nervus sympathicus, überwiegt.

So prüften wir die Spielbreite der Herzfrequenz, die Pulswellengeschwindigkeit, die Schwankungen des Blutdruckes bzw. des elastischen Widerstandes der Gefäße u. a. m. zusammen mit *H. Jungmann* vom biometeorologischen Institut Hamburg. Wir wählten als milden Reiz zunächst eine Bergbahnfahrt auf den Stubnerkogel (2300 m) in Badgastein. Den Ablauf der Reaktionen bei Höhenfahrten kennen wir aus den Modellversuchen in der Unterdruckkammer, wie sie in der Luftfahrtmedizin üblich sind. Es fiel uns jedoch auf, daß sich bei unseren Versuchspersonen stets eine **Vorreaktion,** eine Einstimmungsreaktion einstellte, die bei Klimakammerversuchen nicht beschrieben ist. Das veranlaßte uns, Parallelversuche anzustellen mit den gleichen Versuchspersonen und in verschiedener Reihenfolge mit Bergbahnfahrten auf das Hafelekar (2300 m) und einem der Bergbahnfahrt genau nachgemachten Aufstieg in der Klimakammer. Die Versuchspersonen waren sowohl an die Klimakammer wie an die Bergbahn gewöhnt. Trotzdem trat nur bei der Bergbahnfahrt, da aber regelmäßig, die erwähnte vagotone, also für das Herz günstige Vorreaktion ein. Sie scheint die Erklärung dafür zu bieten, warum so wenige Herzzwischenfälle auf den Bergbahnen vorkommen. Auf beiden Bergbahnen Innsbrucks mit einer Jahresfrequenz von ca. 800 000 Fahrgästen sind in 25 Betriebsjahren lediglich zwei plötzliche Herztodesfälle vorgekommen.

Die Vorreaktion zeigt uns auch die Wichtigkeit der Einstimmung auf die Erholung, wie sie früher die Vorbereitung auf die Sommerfrische oder auf eine Erholungsreise mit sich brachte.

Bringt man die Versuchspersonen in der Klimakammer oder mit der Seilschwebebahn rasch auf die Berghöhe, so kommt es zu einer Sofortreaktion. Dabei versucht der Organismus sich bzw. Herz und Kreislauf den veränderten und vermehrten Anforderungen des Höhenklimas anzupassen. Der Puls wird langsamer, das Herz wirft weniger Blut, das dafür aber kräftiger aus. Doch bereits nach einer halben bis einer Stunde tritt eine Gegenregulation ein, der Puls wird wieder schneller, die peripheren Gefäße erschlaffen, die Atmung vertieft sich, es steigt die Empfindlichkeit der Sinnesorgane und die Muskeln zeigen einen erhöhten Spannungszustand. Diese Phase der erhöhten Erregbarkeit und unsicherer Reaktionsfähigkeit ist uns aus Untersuchungen *Muralts*, *Hartmanns* und letztlich *Jungmanns* bekannt.

Auf diesen Zustand ist leichteres und heftigeres Erschrecken, Fingerzittern, Trägheit, Abstumpfung und der bekannt schlechte Schlaf in der ersten Nacht im Hochgebirge zurückzuführen. Im allgemeinen währt diese Phase der herabgesetzten physischen und psychischen Reaktionsbereitschaft bzw. Leistungsfähigkeit etwa drei Stunden. Das scheint mir mit so manchen Unfällen zu tun zu haben, die besonders untrainierte Flachländer erleiden, wenn sie in der kurzbemessenen Freizeit ins Gebirge eilen, sich mit der Bergbahn in die Höhenregionen bringen lassen und dann ohne entsprechende Anpassungsrast schnell mal eine Gipfeltour oder eine Schiabfahrt unternehmen.

Nach etwa dreistündigem Höhenaufenthalt tritt eine gewisse Anpassung an die veränderten Verhältnisse ein, die labile Amphotonie des vegetativen Nervensystems wird von einer Normotonie abgelöst. Es ist eine Entspannung eingetreten.

Ist das nun schon der erwünschte Zustand der Erholung, der Dauerzustand der normalen Reaktionsabläufe? Leider nicht, denn weitere Beobachtungen im Hochgebirge ergaben, daß diese Normotonie nicht bestehen bleibt, sondern nach etwa drei Tagen von einer zweiten Phase der nervösen Labilität abgelöst wird. Und wieder erinnert dies an alte Erfahrungen von Wanderern und Bergsteigern. Auch die Sommerfrischler empfinden in dieser Zeit häufig Umstellungsbeschwerden, „sie müssen sich erst an das Klima gewöhnen".

Auch dünkt uns, daß die bei Bergwanderern und Bergsteigern gelegentlich auftretenden Herzinfarkte gerne in diese Phase der Anpassungsreaktion fallen. Es gibt also im Beginn der Erholung Krisentage, die zu Akklimatisationsbeschwerden führen bzw. als solche gedeutet werden. Es ist aber interessant und bedeutsam, daß sie wohl individuell verschieden sind bzw. verschieden stark empfunden werden, daß sie aber in ihrem zeitlichen Eintreten keine große Spielbreite erkennen lassen. Diese negative Reaktion des dritten Tages scheint mir von nicht zu unterschätzender Bedeutung für die Fünf-Tage-Woche. Es ist bekannt, daß am „blauen" Montag die Arbeitskurve mit einem Tiefpunkt ansetzt und daß an Montagen Betriebsunfälle gehäuft auftreten. Bei der Fünf-Tage-Woche nun fällt der „blaue" Montag ganz genau auf den kritischen dritten Tag, an dem Reaktions- und Leistungsfähigkeit einen besonderen Tiefstand aufzuweisen pflegen. — In einer Mittelschule wurden die Leistungskurven der Schüler in der Normalwoche und in der durch Doppelfeiertage entstandenen Fünf-Tage-Woche verglichen. Der Leistungsausgangspunkt am Montag lag bei der Fünf-Tage-Woche tiefer und die Leistungskurve stieg langsamer an als in der Normalwoche. Die Schüler selbst lehnten die Fünf-Tage-Woche ab, da sie aus dem gewohnten Lernrhythmus kämen und sich nach zwei Ruhetagen nur schwer zu konzentrieren vermöchten. Das dürften auch die

Gründe sein, warum die Schülerschaft Schwedens in einer Abstimmung sich gegen die Fünf-Tage-Woche aussprach; von einer Viertelmillion stimmten nur 80000 Schüler für die Fünf-Tage-Woche. Selbst die gesunde Jugend spürt offenbar den kritischen Tag nach zwei Feiertagen.

Als nächste Aufgabe stellten wir uns die Frage, wann nun eigentlich die Erholung, der **Dauerzustand normaler Reaktionen** eintritt.

Dies festzustellen wurden in aufeinanderfolgenden Jahren je 30 bis 40 erholungsbedürftige Arbeiter und Angestellte aus Hamburg auf Sommerfrische geschickt. Die erste Partie nach Seefeld in Tirol (1200 m), die nächste nach Igls bei Innsbruck (900 m). Das drittemal waren es Studenten, welche ebenfalls für 4 Wochen nach Obergurgl (2000 m) zum Schifahren kamen. Alle Versuchspersonen wurden zunächst in Hamburg in der bereits angeführten Weise auf ihre Kreislaufreaktionen überprüft, während ihres Urlaubs kontrolliert und dann bis zu einem halben Jahr nach der Rückkehr nach Hamburg nachuntersucht. Wir konnten wiederum 1. die Vorreaktion, 2. die Sofortreaktion und 3. die Anpassungsreaktion beobachten und darüber hinaus noch eine dritte Welle der Labilität um den Beginn der dritten Urlaubswoche, die Umstimmungsreaktion. Erst dann stabilisierte sich die Normalisierung der Reaktionen und blieb als vagusbetonte Normotonie — wie die Nachuntersuchungen ergaben — für ein halbes Jahr bestehen.

Und wiederum sehen wir eine alte Erfahrung bestätigt, die unsere Eltern und Vorfahren den Urlaub und die Sommerfrische mit vier Wochen ansetzen ließ und gleicherweise erklärt sich so die merkwürdige Tatsache, daß in den Heilbädern seit eh und je ausgerechnet 21 Bäder verschrieben werden. (Das sind zum mindesten drei volle Wochen, mit Anreise, Sonntagen bzw. Pausetagen etc. wiederum vier Wochen, jener Zeitraum also, den man braucht, damit die Umstimmung, die Erholung wirksam wird und anhält.)

Im Laufe der Erholungszeit stellt sich — wie wir beobachten konnten — eine Normalisierung der Reaktionslage in dem Sinne ein, daß die extremen Ausgangswerte verschwinden, gleichgültig, ob sie zu hoch oder ob sie zu tief lagen. Die Anfangsschwankungen werden im Laufe des Urlaubs immer langsamer, ihre Abstände voneinander größer. Erst nach Ablauf der dritten negativen Phase wird die Erholung offenbar und stabil. Es tritt praktisch immer ein die Normalisierung der Atemfrequenz, des Ruhepulses, des Ruheminutenvolums von Blut, das das Herz auswirft, des Arterientonus, der Kreislaufregulation im Stehversuch, des Ruhe- und des Belastungsblutdruckes u. a. m. Am Körpergewicht stellten wir eine Abnahme bei Übergewichtigen, eine Zunahme bei Untergewichtigen fest.

Die Ausgangswerte bei den Versuchspersonen waren individuell sehr verschieden. *Jungmann* sieht darin bereits ein erstes Anzeichen der schädigenden Zivilisationseinflüsse. Während der Ermüdung automatisch die Entmüdung folgt, bleibt die Abspannung als Dauerzustand bestehen und führt zur körperlichen und seelischen Überforderung und Überbelastung und schließlich zu einem dauernden Leistungsminus, zu frühzeitigem Altern und sogar zu organischen Krankheiten. Das muß man sich vor Augen halten, will man die Wichtigkeit einer ausreichenden Erholung richtig beurteilen.

Aus wie kleinen Anfängen sich die Krankheitsbereitschaft entwickeln kann, zeigen u. a. unsere Beobachtungen der Atemfrequenz. Heimlich wurde bei unseren Urlaubern die Zahl der Atemzüge pro Minute im Liegen gezählt. Anfangs schwankte sie von 10 bis zu 24. Nach vier Wochen lag sie konstant im Normbereich zwischen 13 und 18 in der Minute. In ganz ähnlicher Weise konzentrierten sich die Werte der Blutmenge, mit der das Herz pro Minute in der Ruhe den Körper versorgte, um den Normwert. Dieses Verschwinden der bereits auffälligen, jedoch noch keineswegs krankhaften Schwankungen der Ruhewerte kann offensichtlich als objektiver Nachweis der eingetretenen Erholung gewertet werden. Unsere Untersuchungen zeigten ferner, daß der Kreislauf der Überarbeiteten, mit Kaffee und sogenannten Vergnügungen in Wallung gebrachten Großstädter nicht einrostet, aber zu überschießenden Reaktionen neigt. Auch sie können mit der Zeit zu krankhaften Funktionsstörungen und schließlich zu echten Krankheiten von Herz und Kreislauf wie der Managerkrankheit ausarten. Aber auch sie verschwinden im Urlaub, soferne dieser vernünftig verbracht und nicht versucht wird, die Großstadt mit aufs Land zu nehmen.

Das wichtigste **Ergebnis unserer Urlaubsuntersuchungen** sehe ich im Nachweis, daß nur ein zusammenhängender Urlaub von mindestens drei vollen, besser vier Wochen das zu erreichen vermag, was man mit Recht als Zustand der Erholung bezeichnen darf, eine Normalisierung der Reaktionsabläufe des täglichen Lebens für ein halbes Jahr und damit die Wiedererlangung der vollen Leistungsfähigkeit für diese Zeit.

Eben noch machte ich den Vorbehalt: wenn die Erholungszeit auch zweckentsprechend verbracht wurde. Auch diesbezügliche Studien stellten wir an. Die erste Urlaubergruppe war in Seefeld am Rande des Siedlungsgebietes untergebracht, ziemlich weit ab von Bars und Vergnügungsstätten. Der Urlaubserfolg bei dieser Gruppe war gleichmäßig gut.

Die zweite Gruppe kam nach Igls, einem am Mittelgebirge gelegenen Vorort von Innsbruck und mit der Stadt durch Straßenbahn- und Autobusverkehr verbunden. Da konnten eine Reihe von unseren Urlaubern der Verlockung der Tirolerabende, Bars, Kinos usw. nicht widerstehen. Der Urlaubserfolg bei diesen Versuchspersonen war nicht so anhaltend wie bei den anderen, die diesbezüglich zurückhaltender waren.

Das wirft die Frage nach der **Freizeit- und Urlaubsgestaltung** auf. Wir können gleich vorherschicken, daß es uns leichter erscheint, einen drei- bis vierwöchigen Urlaub richtig zu verbringen, als die Freizeit eines verlängerten Wochenendes zweckmäßig einzuteilen bzw. zu lenken. Diesbezüglich finden wir eine uralte aus der Erfahrung geborene Anweisung vor, das Gebot: Du sollst den Feiertag heiligen, d. h. den Tag, an dem man feiert, besinnlich verbringen. Das kann der Herdenmensch von heute kaum mehr; er weiß ja mit sich selbst nichts anzufangen; er will sich sein Feiertagsvergnügen wie eine Konfektionsware einkaufen und will natürlich für sein gutes Geld möglichst viel, quantitativ möglichst viel bekommen.

Die Arbeitswelt ist von der modernen Industrialisierung beherrscht. Sie drückt ihr ihren eigenen Stempel auf und alle, selbst die geistigen Berufe sind in der Gefahr, materialisiert zu werden, laufen Gefahr, ihr Wesen, die Voraussetzung der Berufung zu verlieren und zum bloßen Erwerb herabzusinken. Die Arbeit wird zur mechanischen Tätigkeit, der schaffende Mensch zum reinen Maschinenmenschen. Seine Arbeitskraft bietet man aus am Arbeitsmarkt und kauft sie ein wie jede Energieware. Ja, vielfach sind wir heute schon so weit, daß der Arbeiter nicht mehr seine Schaffenskraft, sondern nur mehr seine Arbeitszeit möglichst günstig verkauft. Er schaltet sich mit seiner Maschine zu gewissen Zeiten ein und wieder aus, wird selbst zur Maschine. Lärm und Geschwindigkeit sind ihre hervorstechendsten Merkmale. Was Wunder, wenn der junge Arbeiter den Lärm und die Geschwindigkeit, die ihn in der Arbeitswoche umgeben, in seiner Freizeit mit noch mehr Lärm und Geschwindigkeit abreagiert. Auch in der Freizeit hat man keine freie Zeit mehr. Aus der Veräußerlichung und der inneren Leere vieler heutiger Arbeitsmethoden entstehen Unlust und Freudlosigkeit, sagt *Bernhard Rüthner*, und diese reizen dazu, sich außerhalb des Dienstes schadlos zu halten, d. h. in der Freizeit nicht Entspannung, nicht Ruhe, sondern neue, anders geartete Reize, Anspannung, Aufregung zu suchen. Dazu kommt die Hebung des Lebensstandardes mit seiner Anbetung des goldenen Kalbes. In Amerika wurde festgestellt, daß bis zu 99% der Fünf-Tage-Wochen-Arbeiter einem zweiten, ja dritten Beruf in ihrer Freizeit nachgehen. Dafür leiden in Amerika auch 30—50% aller Kranken an psychischen Überlastungsschäden und die diesbezügliche Modekrankheit, die vegetative Dystonie (Fehlregulationen) findet sich in USA bei 50% der Bevölkerung. Deutschland steht mit 30—40% nicht mehr viel nach und muß mit einer Zunahme mit fortschreitender Technisierung und Automation rechnen.

Das ist die Ausgangslage, von der aus wir Freizeit- und Urlaubsgestaltung betrachten müssen. Denn auch für Freizeit

und Urlaub ist die psychische Stimmung, die dadurch ausgelöste vegetative Ausgangslage keineswegs gleichgültig.

Wir kennen das von ganz banalen Erfahrungen her: Das Essen schmeckt besser und schlägt besser an, wenn es für das Auge schön hergerichtet ist, die Schallplatte kann nicht das Erlebnis eines Konzertes ersetzen und das Fernsehen nicht das Theater. Auf Freizeit und Urlaub soll man sich vorbereiten, sich loslösen vom Alltag, sich geistig umstellen, um so die erwünschte Vorreaktion auszulösen.

Freie Zeit entsteht durch die naturgegebene Unterbrechung der Arbeit. Ihr Ziel ist in erster Linie die Entmüdung. Freizeit bedeutet demnach die Rast im fortlaufenden Arbeitsrhythmus, die tägliche Arbeitsruhe, den Schlaf und das Feiern am Wochenende.

Daß man sich durch Ruhe oder noch besser durch Ausgleichssport entmüdet, das wurde bereits gesagt, ist aber viel zu wenig bekannt. Ebenso erübrigen sich Worte über die Wichtigkeit des ausreichenden Schlafes. Problematisch aber ist die Freizeitgestaltung am Wochenende.

Die zunehmende Rationalisierung der Produktion führte, hörten wir, zum Mangel an Beschäftigung und dieser zur Verkürzung der Arbeitszeit. In Amerika arbeiten heute schon 45% der Büroangestellten nur noch 40 Wochenstunden; die Union der Frauenbekleidungsindustrie ging auf 35 Wochenstunden herunter, und die Gewerkschaft der Automobilarbeiter rechnet damit, daß ihre Mitglieder bald nur noch 12 Stunden in der Woche an den Maschinen stehen können. Man entschloß sich zumeist dazu, nicht die Tagesarbeit, sondern die Wochenarbeitszeit zu verkürzen, d. h. nicht sechs, sondern nur fünf und vier Tage der Woche zu arbeiten. Vom medizinischen Standpunkt aus halten wir diese Lösung nicht für glücklich, weil sie weder eine bessere Entmüdung noch eine Erholung zu bringen vermag, aber auch deshalb, weil sie zum **Freizeitmißbrauch** verführt. Ich spreche nicht von Schwarzarbeit und Nebenberuf oder gar zweitem Hauptberuf, wie das in Amerika üblich ist, sondern von der Sucht, in den zwei zur Verfügung stehenden Tagen und den drei dazugehörigen Nächten möglichst viel und intensiv zu erleben. Wer sah noch nicht einen Sonderautobus zu mitternächtiger Stunde ankommen und seine müde, zerschlagene Fracht ausspeien, die in wenigen Stunden schon das verlängerte Wochenende durch erhöhte Produktion einbringen soll. Wer nimmt sich die Mühe, die Wochenendunfälle zu registrieren, hervorgerufen durch die Eile, mit der man ins Vergnügen rast oder aus ihm zurückkehren muß.

T y p i s c h ist dafür der folgende Unfall, wie wir solche im Fremdenverkehrsland Tirol gar nicht selten erleben: Ein Angestellter fährt mit Weib und Kind am Freitag um 18 Uhr mit seinem Motorrad in Mainz ab. Um 7 Uhr früh, kurz vor Innsbruck, schläft er, übermüdet von Arbeit und Nachtfahrt einen Augenblick nur ein, rammt zwei Wehrsteine, und schon war das Unglück geschehen, das Kind lag tot auf der Straße. Das ist der typische Freizeitmißbrauch, provoziert durch Ankündigungen wie: „Über das Wochenende nach Venedig im bequemen Autocar."

Im letzten Sommer sah ich das Ende einer solchen Sonderfahrt des morgens um 2.30 Uhr in einer Wiese unterhalb der Brennerstraße: den umgestürzten Autobus. Der Fahrer hatte die zweite Nachtfahrt nicht mehr durchgehalten.

Es ist nicht zu leugnen: Die Freizeitsorgen sind allzu plötzlich über uns hereingebrochen, sie riefen sofort eine geschäftstüchtige Industrie auf den Plan. 342 Milliarden Dollar werden heute in Amerika für Reisen, Reiseartikel und Zerstreuungen ausgegeben. Wieviele wohl für wirklich vernünftige Erholungsreisen und wieviele davon nutzlos verschwendet für ein verlängertes Wochenende?! Man hat es noch nicht gelernt, die Freizeit vernünftig und gesund zu verbringen. Es ist höchste Zeit, darüber aufzuklären und vor allem bei der Jugend mit der Tat zu beginnen.

Als eine solche ist der Versuch zu werten, die Arbeitszeitverkürzung auf die Woche zu verteilen, d. h. die tägliche Arbeitszeit zu verringern. Das ist sicherlich zweckmäßiger als das verlängerte Wochenende. Es entspricht mehr dem natürlichen Lebensrhythmus, insbesonders wenn man Rücksicht nimmt auf die physiologische Leistungssenke zur Mittagszeit. Doch ist mit dieser Lösung noch nichts getan für die Erholung, deren der Mensch von heute bedarf. Dazu muß man die Arbeitszeitverkürzung auf das Arbeitsjahr verteilen. Dabei ergeben sich nämlich von der 48- auf die 45-Stunden-Woche bereits 19½ Tage. Dazu die anfallenden Sonntage und der allfällige Gebührenurlaub und ein **vollwertiger Erholungsurlaub** ist beisammen. Der Unterschied zur 40-Stunden-Woche macht bereits gegenüber der 45-Stunden-Woche 32½ 8-Stunden-Arbeitstage aus. Damit kommen ältere Arbeiter und Angestellte bereits zweimal jährlich in den Genuß eines Urlaubes und können sich und ihrem Betrieb als ältere Leute ihr volle Schaffenskraft erhalten, da ja — wie wir hörten — die Erholung ein halbes Jahr anzuhalten pflegt. Ich weiß, diese Lösung ist technisch mit großen Schwierigkeiten verbunden, aber wo ein Wille, da ein Weg. Warum warten, bis uns der vorzeitige Verschleiß an Arbeitskraft zu einer solchen oder einer schlechteren Lösung zwingt? Warum die schaffenden Menschen, warum den Arbeiter nicht aufklären darüber, daß es für die Erhaltung seiner Gesundheit und Schaffenskraft vorteilhafter ist, statt der 5-Tage-Woche einen geschlossenen Urlaub zu fordern?

Die Urlaubsgestaltung erscheint mir wesentlich leichter als die Freizeitgestaltung. Es handelt sich dabei ja nicht um zwei, drei Tage, die man nicht zu genießen, sondern auszunützen bestrebt ist, sondern um mindestens volle drei Wochen. Es sind auch bereits sehr gute Ansätze zu richtigen Urlaubsprogrammen vorhanden. Eine Reihe von Großbetrieben erkannte, welchen Gewinn es für sie bedeutet, Urlaubshäuser für ihre Belegschaft zu errichten. Es gibt ferner einige Reisegesellschaften, die sehr vernünftige Urlaubsreisen und Aufenthalte anbieten. Drei Wochen, vier Wochen Zeit, das verleitet nicht zur nervösen Hast, zum Rasen mit Auto oder Motorrad, zum Mitheranziehen der Nacht, wie es das verlängerte Wochenende tut. Wie viel mehr Zeit hat man im Urlaub für Familie, für das kulturelle Leben und dazu für die Gesundheit. Für die Wirtschaft liegt der Gewinn des Urlaubes darin, daß die wirklich erholten Arbeiter mehr, besser und freudiger produzieren werden als die Fünftagewochen-Arbeiter. Die Wissenschaft vom Urlaub ist noch ganz jung. Doch brachten bereits die ersten Forschungen **Ergebnisse,** die zu ganz bestimmten F o r d e r u n g e n im Interesse der Volksgesundheit berechtigen.

1. Die Forderung nach Aufklärung über den Sinn und Zweck der Freizeit und des Urlaubes und ihre Gestaltung.

2. Die Forderung nach einem der Arbeitszeitverkürzung entsprechenden Urlaub von mindestens vollen drei Wochen.

3. Die Forderung nach einem Verbot der Urlaubsabgeltung und des Urlaubs auf Raten. Gestattet die Arbeitszeitverkürzung zwei Urlaube im Jahr, so sind sie ungefähr in Halbjahresabständen zu geben und zu nehmen. Besonders ältere Leute (ab 50 Jahren), solche in verantwortlicher Stellung, und solche, welche den Zivilisationsschäden, auch denen der Arbeit, besonders ausgesetzt sind, bedürfen des zweimaligen Urlaubs, um sich bei voller Leistungsfähigkeit und Gesundheit zu erhalten.

4. Die 48-Stunden-Woche ist unter diesen Bedingungen auch heute noch naturgemäß und gewährt eine ausreichende Freizeit zur Entmüdung.

5. Die Verlängerung des Wochenendes ist nicht naturgemäß, sie stört den Lebens- und den Arbeitsrhythmus und bietet keinerlei Schutz gegen die Schäden der modernen Arbeits- und Lebensweise.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. A. H i t t m a i r, Innsbruck, Med. Univ.-Klinik

DK 613.76

FRAGEKASTEN

Frage 116: Wegen folgender Zwischenfälle bitte ich um Auskunft und Therapievorschlag:

1. 28j. primipara, im Gesicht Haut-Tbc, sonst Anamnese o. B. Entbindung durch auf eine Stunde verzögerte Austreibungsperiode „schwer", sonst ohne jeden Kunstgriff. Eine Stunde post partum Kollaps, eine halbe Stunde später Exitus, trotz aller internistischer Bemühungen. Sektion: In bezug auf Exitus ohne Erfolg.

2. 24j. primipara, während Gravidität zweimal Klinik wegen erheblichen Schwangerschaftserbrechens. „Leichte Entbindung" mit kleiner Episiotomie. Eine Stunde post partum Kollaps mit tetanischer Fingerstellung, aber doch vorherrschend das Kreislaufbild. Es gelingt, Pat. aus dem Kollaps zu holen, danach noch einige Tage schlapp, sonst o. B. Kein Nierenbefund. Während des Kollapses nicht bewußtlos.

3. Immer wieder zu beobachtende kleinere Kreislaufschwächen, post partum beginnend, die erst zum Rufen des Arztes zwingen, während die Geburt normal verlief.

Handelt es sich hierbei um akut gewordene schleichende Nebennieren-insuffizienzen, und käme therapeutisch eine Cortisonmedikation (evtl. schon ante partum!) in Frage?

Antwort: Die in der obigen Anfrage genannten Fälle von mehr oder minder schwerem, einmal sogar tödlichem Kollaps gehören in die **Problematik von überraschend schnellem Tod in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett.** *G. Mestwerdt* hat das Kapitel im Handbuch von *Seitz-Amreich:* „Biologie und Pathologie des Weibes", 10. Band, Seite 846, ausführlich bearbeitet.

Kreislaufschwächen post partum, welche nicht durch Geburtsblutungen bedingt sind und welche zu Kollaps führen, sind nach *R. Hansen* als gemischt anämisch-nervös anzusehen. Im obengenannten Fall 2 dürfte auch eine graviditätstoxische Komponente am Kollaps post partum beteiligt sein. Die Labilität des Gefäßsystems ist typisch für den Zustand der Schwangerschaft. Die Kompensationseinrichtung übergeordneter Regulationszentren ist in der Schwangerschaft nicht selten unzureichend. Deshalb findet man häufig Hypotonien in der Schwangerschaft. In eigenen Untersuchungsreihen haben wir dreimal so oft Hypotonien als Hypertonien festgestellt (Arch. Gynäk. 173 [1942], S. 190). Die schwangerschaftsbedingte Labilität des Gefäßsystems kann auch bei geringen Blutverlusten in physiologischen Grenzen zum Kollaps mit tödlichem Ausgang führen, besonders wenn es sich um hypoplastische Individuen handelt.

Die Insuffizienz endokriner Organe, darunter auch der Nebenniere, als Ursache des Kollaps intra und post partum ist nicht auszuschließen. Eine Cortison-Medikation ist aber nur unter Kontrolle der 17-Ketosteroid-Ausscheidung ante partum nützlich. Besonders notwendig ist die regelmäßige Blutdruckkontrolle in den letzten Monaten der Schwangerschaft während der Schwangerenberatung. Hypotone Kreislaufschwächen lassen sich durch Sympatol vor der Geburt schon so stabilisieren, daß Kreislaufschwächen intra und post partum verhütet werden können, und daß der tödliche Kreislaufkollaps nach der Geburt zur extremen Seltenheit wird.

Prof. Dr. med. *G. Döderlein,*
Direktor der Universitäts-Frauenklinik Jena, Bachstr. 18

Frage 117: Wie sind die Spezialeinrichtungen von Kinos für Schwerhörige beschaffen und was leisten sie?

Antwort: In Deutschland sind **Vorrichtungen für Schwerhörige in Großstadtkinos** seit mehr als zwei Jahren in Betrieb. Die Schwerhörigen können auf dem Wege des induktiven Hörens an Filmen auch akustisch teilnehmen. Die Kinos haben hierfür Spezialeinrichtungen. Ein Teil des normalen Lautsprechertons wird abgezweigt und zu einem Verstärker geleitet; hier wird der abgezweigte Ton zu elektromagnetischen Impulsen verarbeitet und früher an Kupferbänder, die seitlich an den Kino- und Vorführräumen hingen, abgegeben. Im Verlauf technischer Fortschritte verlegt man heute die Kupferdrähte unter den Fußboden oder in die Decke, die somit dieselbe Funktion haben, wie die früheren Kupferbänder. Der Schwerhörige schaltet sein Hörgerät ein und hört über eine, heute schon in fast allen Hörgeräten befindliche Hörspule, die zum induktiven Hören eigens in den Hörapparat eingebaut ist, die Vorführung.

Dieses System des induktiven Hörens hat zudem den Vorteil, daß die störenden Nebengeräusche im Raum nicht gehört werden. Somit hört der Schwerhörige also die Vorführung allein.

Mit Hörgeräten, die die Vorrichtung dieser Hörspule zum induktiven Hören noch nicht besitzen, kann die Übertragung über den Kupferdraht nicht erfolgen. Die Industrie hat, um den Schwerhörigen mit Hörgeräten ohne eine eingebaute Hörspule weiter entgegenzukommen, ein Zusatzgerät für Radio- und Fernsehen entwickelt, das in die zweite Lautsprecherbuchse des Gerätes gesteckt wird. Hierdurch kann der Schwerhörige mit Hilfe seines Hörapparates die Übertragung aus dem mit normaler Lautstärke spielenden Radioapparat ohne Nebengeräusche hören. In ähnlicher Weise kann auch mit der Hörspule telephoniert werden.

Mein Mitarbeiter *M. Reinhard* hat auf meine Veranlassung hin festgestellt, daß in München etwa 8—10 Kinos die oben beschriebene Anlage für Schwerhörige besitzen. Die Industrie gibt an, daß die Einbaukosten für Kinos, Theater, Kirchen und Konzertsäle sich zwischen DM 500,— und DM 1500,— bewegen.

Die Anschaffung eines Hörgerätes mit Hörspule bedingt keine wesentlich höheren Ausgaben als die eines Gerätes ohne Hörspule.

Prof. Dr. med. *A. Herrmann,* München
Univ.-HNO-Klinik

Frage 118: Bei einem jetzt 32j. Patienten bestehen seit dem 17. Lebensjahr auf der behaarten Kopfhaut histologisch gesicherte *Spiegler*-Tumoren. Seine jetzt 9j. Tochter zeigt die gleichen Erscheinungen seit dem 7. Lebensjahr. Eine Tante (Schwester seines Vaters) war die erste Person, die in den Wechseljahren daran erkrankte.

1. Ist Näheres über den Erbgang bekannt?
2. Gibt es außer chirurgischer Entfernung und Röntgenbestrahlung eine halbwegs erfolgversprechende Therapie?

Antwort: Über die **Erblichkeit der sog. Zylindrome** findet sich in der Monographie „Die Vererbung in der Ätiologie der Hautkrankheiten" in *Jadassohns* Handb. der Haut- u. Geschl.-Krankheiten (III, 149. 1929) die Angabe, daß systematische Untersuchungen noch fehlen, daß familiäres Auftreten durch ein paar Generationen hin öfters beschrieben ist, daß häufiger Frauen behaftet sind, daß die Intensität der Behaftung bei verschiedenen Mitgliedern einer Familie sehr verschieden sein kann; und daß nach dem allen vorläufig eine unregelmäßig dominante Vererbung mit Geschlechtsbegrenzung und Heterophänie angenommen werden muß. Hieran hat sich, soweit ich aus der Literatur sehe, in den letzten 30 Jahren nichts geändert. Man könnte nur noch hinzufügen, daß inzwischen auch eine Familie bekannt geworden ist, in der sich das Leiden sogar durch fünf Generationen vererbt haben soll *(Graul,* Dermat. Wschr. [1953], S. 949).

Außer chirurgischer Behandlung und in gewissen Fällen auch Röntgenbestrahlung, ist bisher keine erfolgversprechende Therapie bekannt geworden.

Prof. Dr. med. H. W. *Siemens,* Leiden
Dermatologische Univ.-Klinik

Buchbesprechungen

Alessandro Beretta: **Malattie Dell'Apparato circolatorio.** Erkrankungen des Kreislaufs. 1258 S. mit 482 zum Teil bunten Abb. Verlag Minerva medica Turin, 1959. Preis: Lire 12500.

Beretta, der Direktor der Pathophysiologischen und Kardiologischen Klinik an der Universität Turin bringt mit seinen Mitarbeitern im vorliegenden Buch eine im Lehrbuchstil gehaltene Darstellung der Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems. Er hat den Stoff in fünf Gruppen unterteilt, wobei der erste Teil die klinische und apparative Diagnostik umfaßt. Kurz seien hier nur das EKG, die Druckregistrierung in den verschiedenen Kreislaufabschnitten, die Kontrastdarstellung des Herzens und der Gefäße, die Isotopenmethoden, die Messung des Blutvolumens und der Kreislaufzeit erwähnt. Im zweiten Teil des Buches werden die erhobenen Befunde bei den einzelnen Erkrankungen besprochen, wobei der Verf. ausführlich auf Zyanose, Dyspnoe, Ödeme, Arrhythmie, Hyper- und Hypotonie im großen und kleinen Kreislauf, Kollaps und das Dekompensationsgeschehen des Herzens eingeht. Der dritte Teil beschäftigt sich mit den angeborenen und erworbenen Herzfehlern, den koronaren Durchblutungsstörungen, der Myo- und Perikarditis. Die Arteriosklerose und die anderen Krankheiten der arteriellen und venösen Gefäßabschnitte werden im vierten Teil referiert. Der letzte, fünfte Abschnitt, faßt zusammen die Veränderungen des Kreislaufs bei der Gravidität, bei innersekretorischen Störungen, bei Infektionskrankheiten, Leukämie usw. Das Buch bringt die Einstellung der italienischen kardiologischen Schule zu den einzelnen Krankheiten des Herzens und des Gefäßsystems. Es spricht den Arzt wie den Studenten an. Instruktive Abbildungen, zum Teil buntfarbig und Originalwiedergaben von Röntgenbildern, Elektrokardiogrammen und Kurven lockern den Text auf und geben dem Leser ein plastisches Bild vom Gesagten. Man vermißt ein Kapitel über die Leistungsdiagnostik des Herzens, die gerade bei der Beurteilung von Operationsindikation und Kontraindikation kongenitaler und erworbener Vitien in den letzten Jahren Bedeutung gewann. Auf Literaturzitate wurde verzichtet.

Das vorliegende Buch ist ein wertvolles Hand- und Nachschlagewerk für Studenten, praktische Ärzte und Fachärzte und stellt eine wesentliche Bereicherung des italienischen Buchmarktes dar.

Doz. Dr. med. *H. Venrath*, Köln

Paul Sadoul u. Maurice Dusapin: **L'Expertise de la Silicose Pulmonaire.** 234 S. mit 42 Abb. Verlag Masson & Cie., Paris 1959. Preis: kart. ffr. 2400,—.

Dies Buch ist der Erfahrungsbericht einer ärztlichen „Dreier-Kommission" in Nancy, die 1954 von der französischen Regierung eingesetzt wurde, um Sachverständigen-Urteile über die sozialmedizinischen Belange von Silikosekranken zu fällen. Das nahegelegene Lothringische Bergwerksgebiet bot hierfür Notwendigkeiten und Möglichkeiten. Die Kranken wurden zumeist für 3 Tage stationär aufgenommen und abschließend der Kommission vorgestellt; insges. wurden in 3 Jahren 1361 Fälle begutachtet. — Das Beobachtungsgut wird jetzt nach klinisch-symptomatischen und physio-pathologischen Gesichtspunkten (einschl. Ergebnisse der Funktionsdiagnostik, Fragen der Siliko-Tuberkulose und der Schädigungen des rechten Herzens) sowie an Hand arbeitshygienischer und versicherungsmedizinischer Tatsachen dargelegt. Zweifellos ist mit dem sehr didaktischen Buch ein wichtiger Beitrag für die Kenntnis dieser verbreiteten Berufskrankheit geleistet worden, der nicht nur den spezialisierten Gutachter, sondern auch Gesetzgebung und Verwaltung ansprechen muß. Nachdem die territoriale Freizügigkeit gerade der Bergarbeiter und Mineure schon früher recht typisch war und auch in Zukunft ausgeweitet werden wird, gewinnt die Studie der Kommission von Nancy ein internationales Interesse (insbes. dort, wo sie ärztliche Kritik an der derzeitigen Gesetzgebung und Begutachtungspraxis äußert).

Priv.-Doz. Dr. med. *W. Trummert*, München

KLEINE MITTEILUNGEN

50 Jahre „Oranje Kruis" in Holland

Unter diesem Namen (auf deutsch: „Orange-Kreuz") ist die Spitzenorganisation des holländischen Rettungswesens, deren offizielle Bezeichnung „Königlich Nationaler Bund für Rettungswesen und Erste Hilfe bei Unglücksfällen" lautet, bekannt; in ihr sind alle holländischen Rettungsgesellschaften, das Rote Kreuz, die „Maatschappij tot Redding van Drenkelingen" (Ges. zur Rettung von Ertrinkenden, welche seit 1767 besteht), das Rettungswesen der Staatsbergwerke, „Vertegenwoordiger Katholieke Nationale Bond voor Eerste Hulp bij Ongelukken", „Inspectie van de Geneeskundige Dienst van de Kon. Ned. Landmacht" (Heeressanitätsdienst) u. a., zusammengefaßt. Durch diese Organisation ist die Nothilfeausbildung für die Niederlande einheitlich. Nach dem „Oranje Kruis boekje" (Orange-Kreuz-Büchlein) werden schon die Kinder in der Schule unterrichtet, aber auch alle Erwachsenenkurse richten sich nach diesem; es ist das meistgedruckte Buch Hollands und hat alle bisherigen Bibelauflagen übertroffen! Die Leitung des Ausbildungswesens liegt in Händen von Ärzten. — Mit dieser Einheitsorganisation hat Holland bereits den übergeordneten „Senat für das gesamte Rettungswesen und die Wiederbelebung", den man in Deutschland anstrebt *(Killian)*, d. h. ein Gremium, welches befürwortet, was zur Verbesserung im Rettungswesen und in der Ersten Hilfe bei Unglücksfällen im weitesten Sinne notwendig ist.

Auch die Ausdrucksweise in Wort und Schrift sowie Gerät und dessen Handhabung sind genormt. Die Verbandszeitschrift „Het Reddingwezen" des „Oranje Kruis" hat eine Zentralstellung und bringt für Ärzte, Behörden und Organisationen laufend Fortbildungsberichte aus hoher Warte.

Gelegentlich des Jubiläums wird vom 10.—12. September 1959 in Scheveningen ein Internat. Kongreß für Rettungswesen abgehalten, bei dem auch eine internationale ärztliche Gesellschaft für dieses Sachgebiet wiederbegründet werden soll (vgl. auch Notiz auf S. 996, Nr. 22 des lfd. Jahrg. dieser Wochenschrift).

W. S.

Mitteilungen des Deutschen Zentralausschusses für Krebsbekämpfung und Krebsforschung

Die **Anwendung der Präparate Diverzym und Cerezym „Nourypharma"** als Hilfsmethode in der Krebsbehandlung geht von der Vorstellung aus, daß bei Karzinompatienten ein Fermentdefizit behoben und damit der Krankheitsverlauf günstig beeinflußt werden kann. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungsberichten können die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Deutsche Zentralausschuß für Krebsbekämpfung und Krebsforschung die therapeutische Wirksamkeit der beiden Präparate noch nicht als erwiesen ansehen. Größere klinische Untersuchungsreihen zu dieser Frage sind eingeleitet und müssen abgewartet werden.

H. Martius — H. Hartl

Tagesgeschichtliche Notizen

— Monogamie im Orient dringt weiter vor: Ein aus Richtern und Anwälten bestehender Ausschuß, der von der Bagdader Regierung eingesetzt wurde, um einen Gesetzentwurf über den Personenstand des irakischen Staatsbürgers auszuarbeiten, hat sich für die Einehe ausgesprochen; von dieser Regel sollte jedoch im Falle der Kinderlosigkeit einer Ehe und nach einem entsprechenden Gerichtsbeschluß abgegangen werden können.

— Von 1954 bis 1958 wurden in London von Dr. Himmelweit und Mitarbeitern umfassende Untersuchungen über die Wirkung des Fernsehens auf Kinder durchgeführt. Entgegen der üblichen Meinung, daß Kinder dem Fernsehen verfallen und sich wahllos das ganze Programm ansehen, stellte sich heraus, daß die Kinder doch eine Auswahl treffen und im Durchschnitt 12 Stunden in der Woche fernsehen. Je intelligenter ein Kind ist, desto weniger ist es geneigt, auf Kosten anderer Liebhabereien Zeit für das Fernsehen zu opfern. Kino und Radio sind durch das Fernsehen

stark ins Hintertreffen geraten. Kinder mit persönlichen Schwierigkeiten, gehemmt in ihren Gefühlsäußerungen, scheu, schlecht angepaßt und unsicher, sind am meisten dem Fernsehen hingegeben; denn dort bieten sich stellvertretend Kameradschaft und Abenteuer zur Kompensation des eigenen Unvermögens. Je mehr das Fernsehen von diesen Kindern Besitz ergreift, desto weniger sind sie imstande, die eigenen Schwierigkeiten zu überwinden. Ähnliches hat man auch bei Kino, Radio und den „Comics" beobachtet. Übertriebenes Fernsehen ist also der Ausdruck einer persönlichen Charakterschwäche und kann nicht dem Fernsehen zur Last gelegt werden. Bei gesunden Kindern, die gerne im Freien spielen und sich aktiv mit ihren Liebhabereien beschäftigen, steht das Fernsehen an zweiter Stelle. Nach Meinung der Untersucher hat das Fernsehen auch keinen Einfluß auf die Schlafgewohnheiten der Kinder. Späte Zubettgehzeiten fanden sich in gleicher Weise bei Fernsehern wie bei Kontrollen infolge ungenügender elterlicher Aufsicht. Schlafstörungen nach Fernsehen traten nur bei emotional labilen Kindern auf, die ebenso aus anderer Ursache an Schlafstörungen leiden können. Auch verursachte das Fernsehen weder eine vermehrte Passivität noch eine verstärkte Aktivität. Die Untersucher beanstanden allerdings, daß sich mindestens 50% der Kinder Sendungen, vor allem Schauspiele, ansehen, die für Erwachsene bestimmt sind.

— Eine neue „Fortschrittsquote" errechnete die britische Ges. für Straßensicherheit für England: Es werden weit mehr Autos hergestellt, als Kinder geboren. Alle 50 Sek. verläßt in England ein Kraftwagen das Fließband, ein Kind wird nur alle 2 Min. geboren.

— Die Kosten für Krankenbehandlung in den USA haben, wie das Staatl. Gesundheitsdepartement feststellt, in den letzten 10 J. um mehr als das Doppelte soviel zugenommen, als alle anderen Lebenshaltungskosten. Eine Behandlung im Krankenhaus kostet heute um 105% mehr als 1948. Für eine normale Geburt in der Klinik z. B. muß die Amerikanerin im Durchschnitt über 300 Dollar bezahlen.

— Modische Kleider für Körperbehinderte. Mannequins in Rollstühlen und auf Krücken führten kürzlich vor den Patienten und Patientinnen des „Institute of Physical Medicins and Rehabilitation" in New York Modelle vor, die speziell für Körperbehinderte entworfen wurden und sowohl praktisch als auch modern sind. Man sah fließende Röcke, die Prothesen verbargen, ohne die Bewegungsfreiheit zu hindern, Wickelkleider mit langen verdeckten Reißverschlüssen und ein besonders kurz geschnittenes Herrenjackett, das im Rollstuhl angenehmer zu tragen ist als die üblichen. *DMI*

— In Rüschlikon bei Zürich wurde vor kurzem das erste Institut für Ernährungsforschung der Schweiz auf Betreiben von Nationalrat Gottlieb Duttweiler, dem Gründer der Migros-Genossenschaften, eröffnet. Das Institut wird aus den Geldern der Genossenschaftsstiftung gespeist, die für gemeinnützige Zwecke jährlich sieben Millionen Schweizer Franken ausgibt. Die Forschungsarbeiten des Institutes gelten vorläufig dem Fettstoffwechsel im Zusammenhang mit der Zunahme der Herz- und Gefäßkrankheiten; ferner der Abklärung der chemischen Natur einer wichtigen Gruppe von Antimetaboliten — Feinden des Stoffwechsels —, nämlich den Antivitamin-B_1-Faktoren, die mit großer Geschwindigkeit das Vitamin B_1 unwirksam machen. Auch das Problem der Zahnkaries wird gründlich untersucht. Als nächstes steht auf dem Programm die Klärung der chemischen Struktur eines natürlichen Wirkstoffes, der die Oxydation von Vitamin C hemmt und damit den Verlust an diesem Vitamin während der Lagerung, der Verarbeitung und dem Kochen Vitamin C-haltiger Nahrungsmittel zu hindern imstande ist. *Gf/DMI*

— Senat und Hauptausschuß der Deutschen Forschungsgemeinschaft tagten am 26./27. Juni in Münster. Die Vorsitzenden der Senatskommissionen für Berufskrebs, gesundheitsschädliche Stoffe am Arbeitsplatz, Lebensmittelkonservierung und Lebensmittelfärbung berichteten über ihre Arbeiten. Der Hauptausschuß bewilligte rund 7 Millionen DM für Forschungsvorhaben aus allen Bereichen der Natur- und Geisteswissenschaften, darunter Mittel für eine Expedition nach Spitzbergen. Im Rahmen der Schwerpunktförderung wurden u. a. größere Beträge für die Genetik, die Biochemie und die klinische Virusforschung vergeben.

— Den Bau eines Forschungszentrums projektieren die Farbwerke Hoechst, das alle im süddeutschen Raum vorhandenen Forschungsstätten und Einrichtungen der Gesellschaft räumlich in großzügigen Gebäuden zusammenfassen soll. Das Forschungsprojekt erfordert etwa 80—100 Mill. DM; die Ausführung wird mehrere Jahre in Anspruch nehmen. Mit einem Aufwand von 16 Mill. DM werden als erstes zwei Gebäude errichtet: ein chemisches Laboratorium für analytische Arbeiten und ein chemisches Technikum. In diesen Forschungsstätten sollen vom nächsten Jahr ab etwa 300 Wissenschaftler und Techniker arbeiten. (Weitere Laborbauten für physikalische Chemie, Physik, Materialprüfung, Verfahrenstechnik und für die Aufwendungstechnik sind vorgesehen. Nach Vollendung des Projektes und voller Inbetriebnahme werden etwa 1000 Wissenschaftler in diesem neuen Forschungszentrum arbeiten.

— 8500 Apotheken gab es in der Bundesrepublik und Westberlin am 31. Mai 1959. Am 1. Januar 1958 waren es 7440. (Seit dem 1. Januar 1959 wurden rund 300 Apotheken neu eröffnet, eine Auswirkung des Bundesverfassungsgerichtsurteils über die Niederlassungsfreiheit für Apotheker. Immerhin kommen bei rund 54,2 Mill. Einwohnern damit noch rund 6400 Einwohner auf eine Apotheke.)

— Der Zentralverband der Ärzte für Naturheilverfahren e.V. veranstaltet gemeinsam mit dem Kneipp-Ärztebund seinen 17. Einführungs- und Fortbildungskurs in die Naturheilverfahren vom 12. bis 19. September 1959 in Freudenstadt. Dieser Kurs ist ganz auf die Bedürfnisse der täglichen Praxis abgestimmt. Sonderthemen: „Das Allergieproblem." „Die Behandlung des alternden Menschen" und „Behandlung und Erkennung von Wirbelsäulenerkrankungen in der täglichen Praxis". Die Teilnahme an diesem Kurs wird auf den Nachweis der Ausbildung in den Naturheilverfahren angerechnet. An Sonderkursen werden durchgeführt: Atemtherapie, Atem- und Entspannungstherapie, Bindegewebsmassage, Elektro-Akupunktur, Gelosenmassage und Gelopunktur, Hydrotherapie, Mikrobiologische Therapie, Neuraltherapie, Praktikum der Kutan-Diagnostik, Phytotherapie, Diagnostikkurs für Chiropraktik sowie ein Kurs für Rhythmische Entspannungsübung. Teilnehmergebühr: für Ärzte 40,— DM, für Mitglieder des Zentralverbandes, des Kneipp-Ärztebundes und der angeschl. Arbeitsgemeinschaften sowie für Assistenten in nicht selbst. Stellung 20,— DM. Gleichzeitig werden für Arztfrauen, die durch Ärzte angemeldet werden, Arzthelferinnen, Heilgymnastinnen und Masseure folgende Einführungs- und Fortbildungskurse durchgeführt: Massage, Hydrotherapie, Kosmetisches Praktikum für Anfänger, Diätkochkurs, Zimmerbestellungen bei der Kurverwaltung — Quartieramt — Freudenstadt. Anmeldungen für den Kurs und die Sonderkurse an den Leiter des Kurses: Dr. med. H. Haferkamp, Mainz, Adam-Karrillon-Str. 13. — Im Rahmen dieses Kurses findet für Ärzte und Heilgymnastinnen ein Sonderkurs für Bindegewebsmassage statt: „Behandlung allergischer Erkrankungen, besonders Asthma, mit Bindegewebsmassage." Voraussetzung zur Teilnahme an diesem Kurs ist die Grundausbildung in Bindegewebsmassage. Anmeldungen an Frau Annemarie Wolff, Überlingen, Elisabeth-Dicke-Institut.

— Vom 19.—21. 11. 1959 Internationaler Chirurgenkongreß in der DDR mit folgenden Hauptthemen: Chirurgie der großen Körpervenen; Künstliche Niere; Postoperative Ateminsuffizienz; Lungenresektion und pathophysiologische Probleme; Ösophaguschirurgie; Extrakorporaler Kreislauf; Aortentransplantation; Gehirnmassenblutungen; Plastische urologische Chirurgie; Rektum- und Mammakarzinom. Vortragsanmeldungen an Prof. Dr. H. Uebermuth, Chirurgische Universitätsklinik Leipzig, Liebigstraße 20.

— Das Herausgeberkollegium der Münchener Medizinischen Wochenschrift wählte auf seiner Jahresversammlung am 10. Juli 1959 einstimmig die Proff. R. Zenker, München, H. Eyer, München, H. Schwiegk, München, W. Büngeler, München, und H. W. Siemens, Leiden (Holland), zu seinen neuen Mitgliedern.

Geburtstage: 80.: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Arthur Weber, em. o. Prof. für Balneologie der Univ. Gießen und ehem. Direktor des Balneologischen Instituts der Universität in Bad Nauheim, am 3. August 1959. Ein Lebensbild folgt. — **75.:** Prof. Dr. med. Robert Schröder, em. o. Prof. für Gynäkologie und Geburtshilfe in Leipzig, am 3. August 1959.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.

1959

um-
ngs-
neh-
DM
La-
kum.
etwa
uten
ech-
Nach
etwa
rbei-

p u-
1958
the-
chts-
rhin
Ein-

ver-
in-
ur-
en-
axis
Be-
nung
Teil-
g in
rden
apie,
und
ural-
Dia-
Ent-
Mit-
an-
lbst.
urch
und
ührt:
nger,
Quar-
nder-
ainz,
Ärzte
b s-
eson-
Teil-
vebs-
ngen,

e n-
irur-
tem-
eme;
anta-
Rek-
r. H.
ebig-

n e r
hres-
k e r,
ü n-
, zu

o e r,
r des
am
obert
Leip-

spreis
etzten
v. nur
ortlich
26/28,
achnet